

MEDICINA INTERNĂ

SUB REDACTIA
I. BRUCKNER



EDITURA MEDICALĂ

MEDICINA INTERNĂ

VOL. II

Sub redacția

Acad. prof. dr. I. BRUCKNER

Autori:

Prof. ȘT. BERCEANU, prof. I. BRUCKNER, conf. L. BULIGESCU, dr. P. DĂNCESCU,
prof. C. GH. DIMITRIU, conf. R. GEIB, dr. MARIANA GOCIU, dr. I. MATEI,
| prof. V. MAXIMILIAN |, prof. I. MINCU, conf. GH. MOGOȘ, dr. ȘT. NICOARĂ,
conf. R. OANCEA, prof. GH. PANAITESCU, prof. R. PĂUN, prof. S. PURICE,
prof. V. RUNCAN, conf. M. STĂNESCU, prof. ȘT. ȘUȚEANU, prof. M. VOICU-
LESCU, dr. R. VOIOSU



EDITURA MEDICALĂ, BUCUREȘTI — 1980

CUPRINS

BOLILE APARATULUI DIGESTIV

BOLILE ESOFAGULUI — Gh. Panaitescu	13
Distoniile și diskineziile esocardiale	13
Atonia esofagului	13
Megaesofagul	14
Dolicoesofagul	14
Insuficiența funcțională a cardiei	14
Refluxul gastroesofagian	14
Esofagitele	15
Esofagita acută caustică	16
Esofagita cronică peptică, de reflux	16
Herniile hiatalului esofagian (herniile hiatale)	17
Cardiospasmul — Acalazia	18
Tumori esofagului	21
Tumori benigne ale esofagului	21
Polipul adenomatos	21
Polipul mucos	21
Tumori chistice	22
Leiomiomele	22
Tumori maligne ale esofagului ..	22
Cancerul esofagian	22
Alte boli ale esofagului	25
Tulburări la nivelul sfincterului cricofaringian	25
Insuficiența relaxării sfincterului cricofaringian	25
Diverticulul Zenker (diverticulul cricofaringian)	25
Tulburări ale musculaturii esofagiene	25

Diverticulul esofagian	25
Sclerodermia	26
Tulburări ale mucoasei esofagiene ..	27
Inelul benign al esofagului inferior (inelul Schatzki)	27
Disfagia sideropenică (sindromul Plummer-Vinson)	27
Tulburări ale circulației venoase ..	27
Varicele esofagiene	27
Alte tulburări	28
Ulcerul esofagian	28
Perforațiile esofagului	29
Rupturile esofagului	30

ULCERUL GASTRIC ȘI DUODENAL — Gh. Panaitescu

Hemoragia digestivă	51
Perforația ulceroasă	53
Stenozele ulceroase	54
Stenoza pilorică	54
Stenoza mediogastrică	56
Stenoza cardiei	56

GASTRITELE — Gh. Panaitescu ..

Gastrita acută	68
Gastrita medicamentoasă	69
Gastrita hemoragică	69
Gastrita cronică	70
Gastrita cronică fundică difuză (gastrita de tip A)	70
Gastrita cronică superficială ..	71
Gastrita atrofică	71
Atrofia gastrică	72

Gastrita cronică antrală (gastrita de tip B).....	77	RECTOCOLITA ULCEROHEMORAGICĂ — <i>M. Stănescu</i>	135
Gastrita hipertrofică gigantă (boala Ménétrier)	78	MEGACOLONUL — <i>M. Stănescu</i> ..	142
NEOPLASMUL GASTRIC — <i>Gh. Panaitescu</i>	80	Megacolonul congenital (boala Hirschsprung sau megacolonul aganglionic)	142
Carcinomul	82	Megacolonul dobândit.....	143
Sarcomul	82	DIVERTICULII INTESTINULUI — <i>M. Stănescu</i>	144
SINDROMUL DE MALABSORBȚIE — <i>[V. Maximilian]</i> , <i>R. Oancea</i>	91	Diverticuli congenitali	144
Boala celiacă (Enteropatia produsă de gluten, sprue nostras, sprue netropical)	100	Diverticuli dobândiți	144
Sprue tropical	102	Diverticuli duodenului	145
Boala Whipple.....	103	Diverticuli jejunului.....	145
Rezecția ileală	105	Diverticulul Meckel.....	145
Staza intestinală și proliferarea în exces a bacteriilor intestinale.....	105	Diverticuli colonului și ai rectului	146
Gastroenteropatia cu pierderi de proteine	106	SINDROAME INTESTINALE DE ORIGINE ISCHEMICĂ — <i>M. Stănescu</i>	148
Linfangiectazia intestinală.....	107	Ischemia intestinală cronică.....	148
Tuberculoza intestinală	107	Colita ischemică	149
Enterita tuberculoasă difuză..	107	Ischemia intestinală acută.....	150
Tuberculoza ganglionilor mezenterici	107	„Enteropatia hemoragică“, sau „necroza hemoragică acută a tractului gastrointestinal“, sau „enterocolita hemoragică terminală“..	151
Tuberculoza ileocecală.....	108	TUMORILE INTESTINULUI — <i>M. Stănescu</i>	152
Insuficiența pancreatică	108	Tumori intestinale subțire.....	152
Deficitul de lactază și intoleranța la lapte	109	Tumori benigne.....	152
Deficitul de sucrază și intoleranța la sucroză	109	Tumori maligne.....	153
ENTEROCOLITA ACUTĂ — <i>M. Stănescu</i>	110	Tumori carcinoide (argentafinoame, tumori argentafine)....	154
ENTEROCOLITA CRONICĂ — <i>M. Stănescu</i>	113	Tumori intestinale gros.....	156
ENTERITA REGIONALĂ (BOALA CROHN) — <i>M. Stănescu</i>	118	Tumori benigne.....	156
BOALA WHIPPLE — <i>M. Stănescu</i> ..	122	Tumori maligne.....	157
COLONUL IRITABIL — <i>M. Stănescu</i>	124	Cancerul colonului și al sigmoidului	157
CONSTIPAȚIA — <i>M. Stănescu</i>	127	Cancerul rectului.....	159
Constipația întâmplătoare.....	127	PARAZITOZELE DIGESTIVE — <i>P. Dăncescu</i>	161
Constipația simptomatică.....	128	Helmintiazele digestive	161
Constipația cronică, primară, sau obișnuită (habituală) sau constipația-boală.....	128	Ascariaza (ascaridioza)	162
		Trihuriaza (tricocefaloza)	164
		Enterobiaza (oxiuraza)	165
		Anchilostomiaza (anemia intertropicală)	168
		Strongiloidoza (anghiluloza)	169

Teniaza de carne de porc.....	171	Tumorile benigne.....	242
Teniaza de carne de vită.....	174	Hemangiomul (cavernomul)	242
Difilobotriaza (botriocefaloza sau teniaza de carne de pește).....	175	Degenerarea chistică (ficatul polichistic)	242
Himenolepidoza	176	Tumorile maligne.....	242
Fascioloza	177	Neoplasmele hepatice primitive	242
Parazitoze rare.....	178	Neoplasmele hepatice secundare	243
Protozoare digestive.....	179		
Giardioza (lambliaza).....	180	CHISTUL HIDATIC HEPATIC	
Amibiaza	182	— <i>V. Runcan</i>	245
Dizenteria amibiană.....	182		
Hepatita amibiană și abcesul hepatic	183	TROMBOZA PRIMITIVĂ A VENE- LOR HEPATICE (BOALA VENO- OCLUZIVĂ SAU SINDROMUL BUDD-CHIARI) — <i>V. Runcan</i>	247
Amibiaza pulmonară	184		
Alte localizări metastatice ale amibiazei	184	LIPOIDOZELE (TEZAURISMO- ZELE LIPOIDICE HEPATICE) — <i>V. Runcan</i>	248
Alte protozoare parazite ale tubului digestiv	185	Lipoidoza kerazinică (boala Gau- cher)	248
HEPATITELE ACUTE — <i>I. Bruck-</i> <i>ner</i>	186	Lipoidozele colesteroice (xantoma- tozele)	249
HEPATITA VIRALĂ — <i>M. Voicu-</i> <i>lescu</i>	188		
HEPATITELE CRONICE ȘI CI- ROZELE HEPATICE — <i>V. Runcan</i>	204	LITIAZA BILIARĂ	
Hepatitele cronice.....	209	[<i>V. Maximilian</i>], <i>L. Buligescu</i>	250
Hepatitele cronice persistente, neevolutive, sau inactive, sau co- mune	209	LITIAZA COLEDOCIANĂ —	
Hepatitele cronice agresive.....	211	[<i>V. Maximilian</i>], <i>L. Buligescu</i>	262
Hepatitele cronice reziduale	212	ANOMALII ALE VEZICULEI ȘI CĂ- ILOR BILIARE — [<i>V. Maximilian</i>], <i>L. Buligescu</i>	265
Cirozele hepatice	215	CANCERUL VEZICULEI BILIARE	
Ciroza alcoolică Laennec.....	219	— [<i>V. Maximilian</i>], <i>L. Buligescu</i> ..	267
Ciroza posthepatitică	219	INFLAMAȚIILE CĂILOR BILIARE	
Ciroza biliară primitivă.....	219	— [<i>V. Maximilian</i>], <i>L. Buligescu</i> ..	269
Ciroza luetică.....	219	Colecistita acută	269
Cirozele secundare.....	220		
Ciroza hepatolenticulară.....	220	BOLILE PANCREASULUI —	
Cirozele din tezurismoze.....	220	[<i>V. Maximilian</i>], <i>L. Buligescu</i>	272
Ciroza xantomatoasă.....	220	Pancreatitele acute.....	272
STEATOZA HEPATICĂ — <i>V. Run-</i> <i>can</i>	234	Pancreatitele cronice	276
SIFILISUL HEPATIC — <i>V. Runcan</i>	236	Cancerul pancreatic	279
TUBERCULOZA HEPATICĂ —			
<i>V. Runcan</i>	238		
ABCESUL HEPATIC — <i>V. Runcan</i>	240		
TUMORILE FICATULUI —			
<i>V. Runcan</i>	242		

BOLILE PERITONEULUI —
[V. Maximilian], L. Buligesau 282

Peritonitele acute.....	282
Peritonitele acute secundare.....	282
Peritonitele acute primitive.....	283
Peritonita tuberculoasă.....	283

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL ABDOMENULUI ACUT —
[V. Maximilian], R. Oancea 285

Criteriile generale de diagnostic în abdomenul acut și diferențierea lui de stările care îl pot simula.....	285
Diagnosticul pozitiv și diferențial al bolilor care produc abdomenul acut sau îl simulează	292
I. Boli intraabdominale care necesită intervenția chirurgicală de urgență	292
II. Boli intraabdominale care simulează abdomenul acut, fără a fi urgențe chirurgicale.....	296
III. Bolile extraabdominale care pot simula un abdomen acut chirurgical	298
Bibliografie selectivă	303

BOLI DE NUTRIȚIE ȘI METABOLISM

DIABETUL ZAHARAT — I. Mincu 307

HIPOGLICEMIILE — I. Mincu..... 343

Diagnosticul clinic al hipoglicemiilor	343
Hipoglicemiile acute.....	343
Forma ușoară a hipoglicemiei	343
Forma medie a hipoglicemiei	343
Forma gravă a hipoglicemiei (coma hipoglicemică)	343
Hipoglicemiile cronice.....	345
Diagnosticul etiologic al hipoglicemiilor	345
Hipoglicemiile organice	345
Insulinomul (adenomul langerhansian)	346
Alte hipoglicemii organice.....	347
Hipoglicemiile funcționale.....	347
Sindromul de evacuare precoce (sindromul Dumping)	347
Sindromul postprandial tardiv	348

OBEZITATEA — I. Mincu..... 349

HIPERURICEMIILE — I. Mincu 367

DENUTRIȚIA — I. Mincu..... 373

HIPOVITAMINOZELE — I. Mincu 377

Pelagra	377
Hipovitaminoza B ₁	379
Hipovitaminoza B ₂	381
Hipovitaminoza C.....	382
Hipovitaminoza A	383
Hipovitaminoza D	385
Rahitismul.....	386
Osteomalacia	388

BOLILE EREDITARE ALE METABOLISMULUI — I. Matei..... 389

Patologia ereditară a metabolismului intermediar al aminoacizilor	395
Fenilcetonuria	395
Patologia ereditară a transportului prin membrană.....	395
Cistinuria	395
Patologia ereditară a metabolismului intermediar al glucidelor..	403
Galactozemia.....	403
Hiperoxaluria primară.....	404
Tulburări în sinteza și catabolismul glicogenului	405
Patologia ereditară a metabolismului intermediar al lipidelor	406
Dislipoproteinemii	406
Tezaurismozele lipidice	406
Patologia ereditară a metabolismului purinelor.....	407
Guta primară a adultului.....	407
Guta primară a copilului (guta juvenilă)	407
Xantinuria	408
Aciduria orotică	408
Mucopolizaharidozele ereditare..	408
Bibliografie selectivă	409

BOLILE SÎNGELUI ȘI ALE ORGANELOR HEMATOPOIETICE

ANEMIILE — R. Păun..... 413

Anemiile posthemoragice	415
Anemia posthemoragică acută..	415
Anemia posthemoragică cronică	418
Anemiile prin deficit de sinteză a hemoglobinei	419
Anemiile feriprivate.....	419
Anemiile sideroacrestice (sideroblastice)	427
Anemiile prin deficit de maturare a eritrocitelor	428
Anemiile megaloblastice.....	428
Anemia Biermer (anemia	

Addison-Biermer, anemia pernicioasă)	428	Anemiile hemolitice cu acantocite	459
Anemiile megaloblastice sau macrocitare secundare.....	438	Anemiile hemolitice cu hematii cu morfologie normală (enzimopatiile)	459
Anemia din botrioceluloză.....	438	Deficitul de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază (G-6-PD).....	460
Anemia megaloblastică (macrocită) gravidică.....	439	Anomalii ale enzimelor ciclului Embden-Mayerhoff	461
Anemia megaloblastică (megalocitară) de cauză gastrică și intestinală	439	Anemiile hemolitice în cadrul infecțiilor	461
Anemiile megaloblastice (macrocitare) nutriționale	440	ANEMIA APLASTICĂ PURĂ — R. Geib	463
Anemii megaloblastice secundare rare.....	441	Formele cronice ale anemiei aplastice pure	463
ANEMIILE HEMOLITICE — S. Purice	442	Formele acute ale anemiei aplastice pure	464
Anemiile hemolitice sferocitare.....	444	METHEMOGLOBINEMIA ȘI SULFHEMOGLOBINEMIA — R. Geib	465
Sferocitoza ereditară	444	POLYCYTHEMIA VERA — St. Berceanu, St. Nicoură.....	468
Anemiile hemolitice imune.....	445	LEUCEMIILE — St. Berceanu.....	473
Anemia hemolitică imună posttransfuzională (hemoliza prin incompatibilitate de grup sanguin)	448	Leucemia mieloidă cronică.....	481
Eritroblastoză fetală (hemoliza izoimună a nou-născutului).....	448	Leucemia limfatică cronică.....	484
Hemoglobinuria paroxistică la rece	450	Leucemiile acute	488
Anemia hemolitică determinată de medicamente	450	Entități mai rare mieloproliferative	493
Anemii hemolitice rare cu sferocitoză	452	Leucemia cu eozinofile.....	493
Anemiile hemolitice cu hematii „în țintă”	452	Leucemia mieloidă cronică cu bazofile	493
Talasemia	452	Sindromul Di Guglielmo sau eritroleucoza	494
Talasemia de tip β	453	Leucemia cu trombocite.....	494
Talasemia de tip α	454	LIMFOAMELE MALIGNNE — St. Berceanu, Mariana Gociu.....	503
Hemoglobinopatiile	455	Boala Hodgkin (Limfogranulomul malign)	503
Hemoglobinopatia G.....	455	Lomfosarcomul	511
Anemiile hemolitice cu hematii „în secară”	456	Reticulosarcomul	514
Anemiile hemolitice cu hemoglobine anormale, instabile și cu corpi Heinz	456	MIELOMUL MULTIPLU — St. Berceanu, Mariana Gociu.....	522
Hemoglobinopatiile cu hemoliză asociată altor simptome sau semne clinice majore	456	MACROGLOBULINEMIA (BOALA) WALDENSTRÖM — St. Berceanu, Mariana Gociu.....	530
Asocierea hemolizei cu cianoză și presiune normală a oxigenului în sângele arterial	456	BOLILE LANȚURILOR GRELE — St. Berceanu, Mariana Gociu.....	533
Asocierea hemolizei cu policitemie	457		
Anemiile hemolitice cu hematii hipocrome	457		
Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (sindromul Marchiafava-Micheli)	457		
Anemiile hemolitice cu schistocite. Anemia microangiopatică.....	458		
Anemia hemolitică prin traumatizarea hematiilor în cord sau vasele mari	458		
Anemia hemolitică ovalocitară (cu eliptocite sau cu stomatocite)....	459		

HISTIOCITOZA X — Șt. Berceanu	534	Purpurele netrombopenice, neinflamatorii	565
LEUCOPENII ȘI AGRANULOCITOZE — R. Geib	538	Purpura simplă	565
Agranulocitoza imunoalergică	539	Purpura mecanică	565
Alte forme de agranulocitoză	542	Purpura senilă (Bateman)	565
Granulocitopeniile prin izo- și autoanticorpi	542	Scorbutul	565
Neutropenia „splenopatică“	542	Purpurele hormonale	566
Agranulocitoza ciclică (neutropenia periodică)	542	Purpurele netrombocitopenice prin depunerea unor substanțe străine sau complexe imune în pereții vaselor	566
PANMIELOFTIZIA — R. Geib	543	Purpurele prin anomalii vasculare congenitale	567
SINDROAMELE HEMORAGICE — R. Geib	548	Telangiectazia hemoragică ereditară	567
Sindroamele hemoragice trombocitare	553	Angiomatoza retiniană (Hippel-Lindau)	568
Diatezele trombocitare cantitative (trombocitopeniile)	554	Leptomeningoza hemoragică internă (Catel)	569
Trombocitopeniile prin producție plachetară redusă sau defectuoasă	554	Purpurele idiopatice produse prin displazii mezenchimale și alterări ale substanței fundamentale colagenice	569
Trombocitopeniile congenitale	554	Manifestări purpurice în osteogeneza imperfectă	569
Trombocitopeniile dobândite	555	Coagulopatiile	570
Trombocitopeniile prin distrugere plachetară exagerată	555	Tulburările congenitale ale factorilor de coagulare	571
Trombocitopeniile congenitale neimune	555	Hemofilia A	571
Trombocitopeniile congenitale imune	556	Hemofilia B	575
Trombocitopeniile dobândite	556	Alte forme ereditare de coagulopatii	576
Trombocitopeniile dobândite neimune	557	Deficitul de factor XI (hemofilia C, deficitul de factor Rosenthal, PTA)	576
Trombocitopeniile dobândite imune	558	Deficitul de factor XII (Hageman)	576
Purpura trombocitopenică idiopatică	558	Deficitul de factor V (parahemofilia sau boala Owren)	576
Purpura trombocitopenică idiopatică acută	558	Deficitul de factor VII (hipoproconvertinemia)	576
Purpura trombocitopenică idiopatică cronică (purpura trombocitopenică esențială, boala Werlhof)	558	Deficitul de factor X (Stuart-Prower)	576
Sindromul Evans	559	Deficitul ereditar de protrombină (factor II)	577
Trombocitopeniile prin sechestrare	559	Deficitul de factor I (afibrinogenemia congenitală)	577
Trombocitopeniile prin pierderi	560	Disfibrinogenemia congenitală	577
Diatezele trombocitare calitative (trombocitopatiile)	560	Deficitul congenital de factor XIII (fibrin-stabilizator)	577
Trombocitopatiile congenitale	560	Tulburări dobândite ale factorilor de coagulare (hipoprotrombinemii)	577
Trombastenia ereditară hemoragică (Glanzmann)	560	Tulburări datorite unui deficit de vitamină K	577
Trombocitopatiile dobândite	560	Tratamentele cu anticoagulante perorale (cumarinice, indandione)	578
Purpurele vasculare	561	Coagulopatii prin anticoagulanți dobândiți (imunocoagulopatii)	578
Purpurele alergice	561	Boala von Willebrand	579
Purpura vasculară alergică	562	Coagularea intravasculară diseminată	580
Alte purpure alergice	564		
Purpurele nealergice	564		
Purpurele infecțioase	564		

BOLILE SPLINEI — <i>R. Geib</i>	583	Sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy	632
Splenomegaliile inflamatorii	584	Sindromul Behçet.....	634
Splenomegaliile infiltrative.....	585	ARTROZELE — <i>Șt. Șuțeanu</i>	635
Splenomegaliile „hiperplazice“.....	585	Localizări principale ale artrozelor	640
Splenomegaliile proliferative.....	586	Coxartroza	640
Splenomegaliile congestive.....	587	Osteonecroza idiopatică	641
Alte boli ale splinei.....	587	Nodulii Heberden.....	642
Abcesul splenic.....	587	Nodulii Bouchard.....	643
Infarctul splenic	587	Artrozele intervertebrale.....	643
Ruptura splinei.....	588	REUMATISMUL ABARTICULAR	
Anevrismul arterei splenice....	588	— <i>Șt. Șuțeanu</i>	650
„Splenoza“	588	Periartrita scapulo-humerală.....	650
Hipersplenismul și citopeniile		Sindromul „umăr-mână“.....	653
„splenogene“	588	Epicondilita	654
Indicațiile splenectomiei în bo-		Retracția aponevrozei palmare	
lile de sînge.....	589	(Boala Dupuytren)	654
Bibliografie selectivă	591		
BOLILE APARATULUI LOCOMOTOR			
CLASIFICAREA BOLILOR REU-		ALTE BOLI DE COLAGEN	
MATICE — <i>C. Gh. Dimitriu</i>	595	LUPUSUL ERITEMATOS SISTE-	
REUMATISMUL ARICULAR ACUT		MIC — <i>R. Voiosu</i>	657
— <i>I. Matei</i>	597	POLIARTERITA NODOASĂ — <i>I.</i>	
POLIARTRITA REUMATOIDĂ —		<i>Matei</i>	665
<i>C. Gh. Dimitriu</i>	608	SCLERODERMIA — <i>R. Voiosu</i>	672
SPONDILITA ANCHILOZANTĂ		DERMATOMIOZITA — <i>R. Voiosu</i>	675
— <i>C. Gh. Dimitriu</i>	622	Bibliografie selectivă.....	677
REUMATISMELE INFLAMATORII		INTOXICAȚII ACUTE	
CRONICE — <i>C. Gh. Dimitriu</i>	627	INTOXICAȚII ACUTE — <i>Gh. Mogoș</i>	681
Poliartrita psoriazică	627	Bibliografie selectivă	704
Pseudopoliartrita rizomelică (poli-			
mialgia reumatică).....	628		
Hidrartroza intermitentă.....	629		
Reumatismul palindromic.....	629		
Reumatismele secundare infecțioase	630		

BOLILE APARATULUI DIGESTIV

BOLILE ESOFAGULUI

DISTONIILE ȘI DISKINEZIILE ESOCARDIALE

Modificările de tonus și cinetică la nivelul esofagului contribuie la apariția a numeroase tulburări, dintre care de mare interes clinic și fiziopatologic sînt atonia esofagului și insuficiența funcțională a cardiei care poate favoriza refluxul gastroesofagian.

Deplasarea conținutului intraluminal de-a lungul esofagului este dependentă de intensitatea gravitației, de calitatea și durata undelor peristaltice, de tonusul pereților esofagieni și al sfincterelor, precum și de sinergismul dinamic sau succesiunea ritmică a fazelor care compun actul deglutiției de la strîmtoarea faringoesofagiană la cea esofagogastrică. Perturbarea factorilor care controlează funcția esofagului se poate produce sub influența diferitelor condiții predispozante, favorizante sau determinante, cu precizarea că peristaltismul, ca funcție automată, este conservat cît timp plexul mural este intact, chiar în cazul întreruperii conexiunilor nervoase centrale ale organului.

Tulburările de tonus și cinetică devin astfel dependente de existența

leziunilor neurologice (centrale sau periferice), de perturbarea reacțiilor de ordin reflex, de alterările parietale intrinsece privind plexurile Auerbach și Meissner sau de structura neuromusculară, de modificări privind tonusul cardiei.

ATONIA ESOFAGULUI

Această tulburare de tonus al esofagului constă într-o diminuare a stării de tensiune de care dispune în mod normal peretele acestuia și este de origine intrinsecă neuromusculară. Se formează o dilatare a segmentului esofagian respectiv de aspect cilindric sau fusiform, pronunțată și durabilă, care se traduce clinic printr-o disfagie de intensitate moderată, dar tenace. La examenul radiologic funcția cardiei este integră, retenția de substanță baritată are loc numai în strat subțire și parietal, fără stază, iar undele peristaltice sînt absente. Endoscopic, în afara exoesului de mucus pe fața internă a esofagului, nu se obțin date suplimentare. Evoluția acestei tulburări este favorabilă și în general reversibilă fără un tratament deosebit.

MEGAESOFAGUL

Reprezintă o dilatare enormă a esofagului de natură congenitală sau secundară unui obstacol prelungit situat la cardia. Inițial, peretele esofagian reacționează hipertrofic, astfel încât calibrul conductului este păstrat, iar obstacolul depășit, realizând stadiul de compensare.

Ulterior, în a doua fază de hiposau asistolie (stadiul de decompensare) peretele esofagului pierde progresiv capacitatea de adaptare, dilatăndu-se pînă la dimensiuni ce devin uneori foarte mari. Se produc procese inflamatorii sau ulcerative ale mucoasei datorită stazei prelungite a alimentelor în puna esofagului, iar cînd dilatația este foarte mare, determină compresiuni asupra organelor vecine (plămîn, cord) cu suferințe secundare din partea acestora.

DOLICOESOFAGUL

Alungirea anormală a esofagului (dolicoesofagul), cu păstrarea normală a calibrului său și fără retenție de substanță, este foarte rar întîlnită, întrucît, fiind lipsită de manifestări clinice, descoperirea sa este întîmplătoare.

INSUFICIENȚA FUNCȚIONALĂ A CARDIEI

Cunoscută și sub numele de „acardia” sau „calazia”, aceasta constă în deschiderea largă a cardiei și esofagului inferior, cu absența amprenteia diafragmatice la examenul radiologic. Tulburarea este mai frecvent asociată unor afecțiuni digestive (ulcer gastro-duodenal, neoplasm esofagian sau gastric, colecistopatii), dar poate fi observată și în cursul unor boli nedigestive (coronaropatie ischemică și nefropatii cronice), subliniind mecanismul reflex implicat la instalarea sa. Confirmarea radiologică constă în evidențierea dilatării pronunțate a ampulei epifrenice și

a deschiderii largi a cardiei, cu peristaltica esofagiană redusă, cu reflux gastroesofagian provocat ușor, numai printr-o compresiune moderată a epigastriului. Manifestările clinice sînt rare și de mică însemnătate (eructații și vărsături, fără pirozis), iar prognosticul este benign, în genere pentru corectarea tulburării nefiind necesare măsuri terapeutice speciale, ci numai de ordin igienodietetic.

REFLUXUL GASTROESOFAGIAN

Refluxul gastroesofagian constituie un fenomen semnalat adesea în bolile esofagului, fiind considerat de către unii autori ca o manifestare fiziologică la sugari. Este definit ca trecerea conținutului gastric lichid în porțiunea caudală a esofagului, fără efort, senzație de greață sau vărsătură. Se produce des la adulții hiperponderali, la nevrotici și anxioși, iar la anumite persoane nu poate fi observat nici după manevre de provocare. Punerea lui în evidență la examenul radiologic se poate face prin manevre simple, ca inspirația adîncă, înghițirea salivei, răsucirea ventrală sau în decubit lateral a corpului din poziția de decubit dorsal, înghițirea unei mici cantități de apă de către bolnavul în decubit dorsal. Pentru producerea refluxului gastroesofagian nu este obligatorie prezența insuficienței funcționale a cardiei, fenomenul putîndu-se realiza cînd sfînterul este relaxat de o undă peristaltică sau cînd presiunea intraabdominală este semnificativ superioară celei toracice. Astfel, o presiune abdominală de peste + 30 cm apă, față de o presiune toracică inferioară celei de - 10 cm apă, constituie o condiție permanent potențială de formare a refluxului, situație adesea constatată la persoanele obeze. Este posibil ca aspirația toracică să se asocieze insuficienței cardiofrenice și să favorizeze apariția refluxului, dar numai cu par-

teciparea paralelă a unui dezechilibru de natură parasimpatică. În majoritatea cazurilor cu reflux gastroesofagian este prezentă deschiderea unghiului His sau mobilitatea cardiei, iar uneori hernia hiatală. Cel mai frecvent, refluxului gastroesofagian i se asociază, ca fenomene clinice, pirozisul, iar în unele cazuri, durerea esofagiană. Ambele manifestări exteriorizează prezența leziunilor de esofagită peptică acută ce poate fi tratată medical, dar care poate de asemenea să evolueze cronic către procese cicatriceale, cu fibroză retractilă, ce întrețin refluxul și a căror rezolvare nu poate fi obținută decât pe cale chirurgicală. Tratamentul medical al refluxului gastroesofagian cuprinde, în practică, tratamentul obezității pe cale medicamentoasă și dietetică, combaterea hipersecreției acide gastrice prin antisecretorii și antiacide și îndepărtarea manifestărilor spastice ale stomacului prin administrarea medicației curente antispastice.

ESOFAGITELE

Esofagitele sînt caracterizate prin inflamația acută sau cronică a mucoasei esofagiene.

Etiologia esofagitelor cuprinde factori fizici, chimici, infecțioși și carențial-dismetabolici.

Factorii fizici se referă la: iritațiile produse prin ingestia de alimente dure și semidure, foarte fierbinți sau foarte reci; inflamațiile esofagiene după sondajul gastric prelungit sau produse prin instrumente dilatatoare, după tratamente îndelungate.

Factorii chimici sînt reprezentați de: refluxul gastroesofagian acid, repetat și prelungit; vărsăturile intense și frecvente; alcoolurile tari; substanțele caustice, mai ales cele puternic alcaline cu efect corosiv (hidroxidul de sodiu).

Factorii infecțioși cuprind: extinderea esofagiană a unei

infecții orofaringiene; esofagita candidozică, după tratamente prelungite cu antibiotice și corticosteroizi; complicația esofagiană a infecțiilor pulmonare; infecții tuberculoase, luetice, actinomicotice.

Factorii carențial-dismetabolici includ în principal: debilitatea, avitaminozele (A, B₆, B₁₂) și stările dismetabolice survenite în variate condiții (sclerodemia, anemia Biermer, dermatomiozita, sindromul Plummer-Vinson).

Simptomatologie. Simptomele principale ale esofagitelor, constant semnalate în evoluția bolii, sînt mai ales de tipul disfagiei și al pirozisului. Disfagia este produsă de un spasm esofagian favorizat de existența iritației acide din treimea inferioară a organului în urma refluxului conținutului gastric clorhidropeptic, uneori a bilei și sucului pancreatic prezente în stomac prin reflux duodenogastric. Persistența refluxului gastroesofagian și accentuarea sa pot conduce, în timp, la o stenoză inflamatorie cu disfagie progresivă. Pirozisul este remarcat la început după mese abundente și cu relație posturală (flexia trunchiului, clinostatism), dar ulterior se percepe după ingestia unor alimente calde sau reci, eventual acide, fiind însoțit de fenomene discrete de disfagie. Manifestările clinice includ, încă de la început, asociate pirozisului de clinostatism postprandial și nocturn, disfagia, durerea epigastriacă iradiată retrosternal și regurgitațiile, iar apoi, pe măsura evoluției bolii, eructațiile, răgușeala, schimbarea de voce, sialoreea și vărsăturile. Acest complex simptomatologic este sugestiv pentru diagnosticul de esofagită și confirmat prin datele furnizate de explorările paraclinice.

Exame de laborator. *Examenul radiologic* pune în evidență modificări posibil inerminate în producerea esofagitei de reflux: hernia de alunecare,

brahiesofagul, deschiderea unghiului His, cardia mobilă. În decubit (dorsal, ventral) sau în poziție Trendelenburg bariul revine din stomac în esofag, unde este vizibil edemul mucoasei.

Endoscopia confirmă constatările clinice și radiologice de esofagită terminală. De o reală utilitate se dovedește pH-metria în esofagul inferior (2—5 cm supracardial), mai ales după instilarea în stomac a 0,1 ml soluție normală de acid clorhidric și punerea bolnavului în condiții de reflux gastroesofagian (manevra Valsalva, poziția Trendelenburg, flexia accentuată a trunchiului).

Când manifestările clinice sînt neconcludente, iar examenul radiologic nesemnificativ, se perfuzează în stomac alternativ o soluție slabă de acid și o soluție fiziologică de clorură de sodiu, reproducerea simptomelor în perioada perfuziei cu acid fiind un test pozitiv al prezenței refluxului.

Forme clinice. Importante prin semnificația lor diagnostică și incidență sînt: esofagita acută caustică și esofagita cronică peptică, de reflux.

ESOFAGITA ACUTĂ CAUSTICĂ

Este provocată de contactul cu bazele puternice (hidroxidul de sodiu), care determină o necroză intensă și profundă, spre deosebire de contactul cu acizii concentrați, care formează o escară cu rol protector. Durerea, disfagia și vărsăturile apar imediat după ingestia causticului, sînt accentuate și durează toată faza acută (1-4 zile), fiind însoțite uneori de stare de șoc. Cicatrizarea peretelui durează pînă la 6 luni sau chiar 1 an și duce la stenoză esofagiană.

ESOFAGITA CRONICĂ PEPTICĂ, DE REFLUX

Esofagita de reflux se datorește acțiunii peptice a sucului gastric, uneori bilei sau sucului pancreatic care refluează în esofagul inferior, cu condiția ca volumul conținutului gastric și durata de contact a acestuia cu pere-

tele esofagian să fie suficiente pentru a distruge bariera de apărare locală. Ea este favorizată de calazie, esofagul scurt congenital, mobilitatea cardiei, hernia hiatală intermitentă sau de alunecare, deschiderea unghiului cardiotuberozitar. Postoperator, sindromul de reflux gastroesofagian este întâlnit după unele rezecții gastrice care au condus la dispariția cardiei și după intervenții chirurgicale care au provocat modificări ale poziției cardiotuberozitare. Au fost semnalate, de asemenea, esofagite prin refluxul secreției biliopancreatice, după unele anastomoze esofagoantrale cu piloroplastie și anastomoză esofagojejunală.

Tratament. În esofagita acută caustică se dau bolnavului, imediat după accident, în raport cu natura substanței corosive, fie oțet diluat, suc de lămîie sau portocale (cînd causticul a fost o bază puternică), fie lapte, albuș de ou bătut, alcaline (cînd causticul a fost un acid). Se administrează, concomitent, analgezice pe cale parenterală, se suspendă alimentația orală (3—7 zile) și se interzic spălăturile gastrice (după 2—3 ore de la ingestie). Se utilizează antibiotice pentru a preveni o mediastinită, corticosteroizi pentru a limita reacția tisulară și antiacide pentru a preveni refluxul secreției acide. Introducerea cateterului nazogastric este motivată de conservarea lumenului esofagian și de asigurarea unei alimentații lichide—semilichide, cu aport concomitent de preparate antiacide pe această cale.

În esofagita cronică de reflux se recomandă măsuri de ordin general, care să frîneze refluxul (evitarea clinostatismului postprandial precoce, a flexiei pronunțate a trunchiului, a manevrelor Valsalva) și să evite iritația gastrică cu hipersecreție acidă (prînzuri mici și repetate cu alimente bine tolerate, ultima masă fiind luată la 2—3 ore înainte de culcare). Se recomandă de asemenea bolnavului să

doarmă cu trunchiul ridicat. Medicația anticolinergică trebuie folosită cu prudență, întrucât scade tonusul sfincterian al esofagului inferior, reduce frecvența undelor peristaltice și diminuează secreția salivară alcalină. Ca neutralizante ale secreției gastrice se folosesc preparate antiacide de magneziu (oxid de magneziu), calciu (carbonat de calciu) și, mai ales, de aluminiu (hidroxid sau fosfat de aluminiu), de preferat sub formă de gel sau pulberi. Cura de slăbire la obezi poate fi eficientă în unele cazuri. Când tratamentul medical se dovedește fără rezultat, se recomandă intervenția chirurgicală.

HERNILE HIATULUI ESOFAGIAN (HERNILE HIATALE)

Hiatul esofagian este un canal musculofibros format de diafragm, situat în stînga liniei mediane și orientat de sus în jos, de la dreapta la stînga și dinainte-înapoi, cu o lărgime variabilă (2—5 cm). Este traversat de esofag, care alcătuiește o ampulă epifrenică și un segment intrahiatal (epicardia), închis în stare de repaus. Hernia hiatală reprezintă trecerea unei porțiuni a stomacului din abdomen în torace de-a lungul hiatului esofagian al diafragmului și este de natură cîștigată în marea majoritate a cazurilor.

Clasificarea herniilor hiatale, cea mai cunoscută, este aceea propusă de Akerlund: tipul I — hernia prin brachiesofag, care poate fi congenitală (vicii de dezvoltare) și cîștigată (retracție fibroasă după inflamații, esofagite, ulcere sau tumori); tipul II — hernia paraesofagiană, care constă în trecerea unei porțiuni din fornix, împreună cu peritoneul propriu, în torace printr-un canal hiatal larg, cardia rămînînd în poziție normală; tipul III — hernia prin alunecare, reprezentată de trecerea în torace a unei porțiuni din stomac împreună cu car-

dia, împingînd esofagul, care devine astfel sinuos. Acest ultim tip poate avea caracter intermitent (numai cu ocazia creșterii pronunțate a presiunii intraabdominale).

Simptomatologie. Simptomele principale întîlnite în hernia hiatală sînt comune cu cele din esofagita de reflux și constau în durere epigastrică produsă de alimentația bogată, de decubit și manevrele care cresc presiunea abdominală, pirozis, regurgitații, vărsături, disfagie și, uneori, anemie prin hemoragie digestivă ocultă cronică. Aceste manifestări sînt prezente, mai ales, la indivizii de statură mică, hiperponderali, sedentari, de sex feminin și după vîrsta de 50 de ani. Durerea epigastrică iradiază adesea către baza gîtului, retrosternal și posterior, este de intensitate variabilă, dar uneori poate fi foarte accentuată. Când puna herniară este voluminoasă, ea poate exercita o presiune asupra cordului, astfel încît acesta să se deplaseze antero-lateral, determinînd manifestări clinice de tip anginos, tahicardie și tulburări de ritm. Alteori, manifestările clinice ale herniei hiatale evocă o colică biliară, un ulcer gastroduodenal, o pancreatită sau o tulburare digestivă funcțională. Uneori, simptomele sugerează posibilitatea unei suferințe pulmonare (tuse, cianoză, dispnee), cu precizarea că acestea survin preponderent postprandial, după ingestia unor mari cantități de alimente și a băuturilor gazogene. Prezența simptomatologiei clinice în cursul herniei hiatale este foarte variabilă (30—90%), fiind în funcție de existența și gradul refluxului gastroesofagian, a cărui importanță trebuie subliniată.

Diagnosticul bolii, sugerat de tabloul clinic, se confirmă prin *examen radiologic*, mai ales cînd hernia hiatală este fixă. În poziția în picioare, dar mai ales în decubit dorsal, puna este ușor vizibilă radiologic după administrarea substanței baritate și a unei porțiuni

gazogene, care creează un contrast optim. Radiologic, hernia prin brahiesofag se evidențiază cu dificultate în formele congenitale, dacă segmentul de stomac herniat este de aceeași dimensiune cu esofagul, situație în care este necesară analiza pliurilor mucoasei gastrice (diferite de cele ale esofagului) și a poziției cardiei. Când hernia hiatală prin brahiesofag este de natură cîștigată, diagnosticul radiologic este facilitat de prezența semnelor procesului cauzal. În herniile diafragmatice intermitente, afirmarea bolii este adesea întîmplătoare la examenul direct, fapt pentru care devin necesare manevrele de provocare și se impune studiul ampulei epifrenice în condiții de strictă specialitate.

Endoscopia esofagiană nu constituie o sursă suplimentară de informații în hernia hiatală.

Complicațiile herniei hiatului esofagian sînt, în principal, două: hemoragia digestivă și strangularea pungii herniate.

Hemoragia digestivă este de obicei mică sau moderată, dar persistentă, conducînd la apariția anemiei hipocrome feriprive. Hemoragia digestivă superioară poate însă realiza forme grave, cu hematemeze sau melene abundente, ca urmare a unei esofagite erozive hemoragice, a unui ulcer esofagian sau unor leziuni de gastrită hemoragică, produse prin proteoliza mucoasei din punga herniată sub acțiunea secreției clorhidropeptice.

Strangularea și încarcerarea pungii herniare sînt foarte rare.

Tratamentul conservator al herniei hiatale are ca obiective principale: evitarea supradistensiei realizate de abundența alimentară, combaterea acidității gastrice și reducerea presiunii intraabdominale.

Scăderea refluxului conținutului gastric în esofag este deseori obținută pentru o perioadă îndelungată

prin măsuri de ordin igienodietetic, care scad presiunea intraabdominală. În acest scop se recomandă ca bolnavul să doarmă în poziție semizecîndă, cu capul ridicat, să evite flexia accentuată a trunchiului, să practice o activitate fizică moderată și să înlăture constipația. Alimentația va fi neiritantă, hipocalorică, cu mese mici cantitativ, de cîteva ori pe zi. Se vor interzice alimentele bogate în celuloză, ca și consumul băuturilor gazogene. Tratamentul medicamentos urmărește neutralizarea secreției gastrice acide și corectarea anemiei hipocrome. Anticolinergicele sînt contraindicate, întrucît favorizează refluxul gastroesofagian.

Indicația chirurgicală este formulată în toate herniile hiatale la care tratamentul medical s-a dovedit inefficient sau cînd manifestările clinice au reapărut după o scurtă perioadă de liniște.

Tratamentul chirurgical este de asemenea indicat în formele de hernie hiatală cu esofagită progresivă, potențial evolutivă către obstrucția scleroasă esofagiană, ca și în complicațiile severe ale bolii (perforația, încarcerarea sau strangularea pungii gastrice herniate, hemoragia digestivă repetată sau cronică, tulburările respiratorii etc.).

CARDIOSPASMUL — ACALAZIA

Utilizate ca o terminologie comună, cardiospasmul sau acalazia definesc un sindrom obstructiv de natură funcțională al segmentului inferior al esofagului (fără stenoză organică), cu dilatația consecutivă a segmentului supraiacent. În timp ce acalazia a fost considerată drept imposibilitatea relaxării cardiei mai mult decît starea sa de tonus din repaus, cardiospasmul ar reprezenta o stare de contractură permanentă, superioară tonusului pe care îl are cardia în stare de repaus.

Tulburarea este cunoscută sub diferite denumiri: megaesofag funcțional, stenoza esențială esocardială, aperistaltism, frenospasm, sindrom de obstrucție funcțională a esofagului inferior.

Etiopatogenie. Suferința constă în tulburarea funcțională a întregului sistem de sfinctere al esofagului inferior — sfincterul esofagian inferior (*cardia superior*), cardia propriu-zisă (*cardia inferior*) și ventriculul esofagian (ampula epifrenică) — care participă în grade diferite la realizarea unui tonus superior normalului, astfel încât relaxarea este insuficientă și prea scurtă pentru a permite trecerea bolului alimentar. Tulburările motorii caracteristice bolii se datoresc afectării plexului Auerbach, întrucât microscopic este demonstrată reducerea sau absența celulelor ganglionare în esofagul inferior. Pentru apariția leziunilor degenerative ale plexurilor nervoase intramurale din esofagul acalazic s-a incriminat carența tiaminică. De asemenea, se presupune că o leziune inflamatorie inițială favorizează spasmul care determină o ischemie regională, ce conduce la instalarea leziunilor degenerative ale celulelor ganglionare, formînd astfel substratul organic, permanent, al unei obstrucții primare funcționale.

Esofagul este dilatat deasupra obstacolului, distensia sa fiind progresivă, pînă la capacități foarte mari. În general peretele muscular al esofagului este îngroșat, dar poate deveni, în formele avansate, atrofic și fibrotic. Determinată manometric în stare de repaus, presiunea intralumenală în esofagul terminal este normală, dar crește proximal pînă la valori semnificative. Presiunea de repaus de la nivelul sfincterului gastroesofagian crește cu 20 cm apă sau mai mult, după administrarea intramusculară de 5—10 mg Mecolil, al cărui efect parasimpatomimetice

ține a semnală participarea tulburărilor vagale la apariția și evoluția bolii. În mod caracteristic, modificările de presiune intraesofagiană nu dau naștere undelor peristaltice de presiune, eficiente în esofagul distal, apte să producă relaxarea sfincterului inferior și, în plus, peristaltica în corpul esofagian este mult redusă sau chiar absentă. Pentru asigurarea trecerii alimentelor în stomac, în corpul esofagului se acumulează o cantitate de lichid suficientă pentru a egala tensiunea sfincterului inferior, astfel încît depășirea presiunii prin supraplin (suprapresiune) permite scurgerea corespunzătoare a unei cantități de alimente de-a lungul zonei de obstrucție. În acest fel bolnavul cu acalazie se poate hrăni, dar insuficient, dovadă fiind scăderea tot mai accentuată în greutate.

Simptomatologie. Manifestările clinice sînt adesea suficient de distincte pentru a separa această boală de alte suferințe ale esofagului. Simptomatologia este întîlnită cu o incidență egală la ambele sexe, mai frecvent la indivizii după 40 de ani, cu o instalare insidioasă, dar cu o evoluție constant progresivă. Disfagia este manifestarea clinică principală și permanentă, a cărei intensitate crește cu timpul, conducînd la o pierdere ponderală marcată. Apare adesea brusc, pe fondul unei stări de relativă liniște, după ingestia de alimente sau în urma unei emoții, boala fiind probabil prezentă cu mult timp înaintea acestui moment acut, dar latentă și asimptomatică. Uneori, disfagia este provocată de ingestia lichidelor și urmată de regurgitarea unei mari cantități de alimente nedigerate, relatată ca vărsătură și formată din resturi alimentare într-o masă abundentă de lichid viscos, cu miros fad și puțin aerată, similară salivei. Volumul vărsăturii esofagiene se mărește paralel cu distensia continuă a esofagului, iar compoziția

acesteia oferă relații în legătură cu durata stazei reziduurilor alimentare, a salivei și altor secreții conținute. Cu toată durata, uneori îndelungată, a acestei staze, fenomenele de esofagită sînt destul de rare. Regurgitarea alimentară survine frecvent în decubit, precedată în unele cazuri de o durere retrosternală postprandială produsă prin dilatație segmentară. La un număr restrîns de bolnavi au fost semnalate simptome diverse, ca tuse, sughiț și fenomene clinice pseudoastmatice, precum și modificări ale vocii prin iritație recurențială sau tulburări de ritm, prin compresiunea exercitată de esofagul dilatat.

Examen de laborator. *Examenul radiologic* oferă date concludente pentru afirmarea cardiospasmului. Efectuat fără substanță de contrast, se constată absența pungii de aer a stomacului și lărgirea opacității mediastinale, evidențiată și posterior, corespunzînd esofagului destins. Opacitatea poate prezenta un nivel superior orizontal, uneori situat în zona arcului aortic sau la cîteva laturi de deget sub claviculă. Pereții esofagului sînt net delimitați, cu imagine de dublu contur.

Examenul cu substanță baritată reflectă aspecte diferite, în funcție de etapa evolutivă a bolii. În stadiul inițial se relevă unde peristaltice și brașaj în zona de sub crosa aortei, uneori spasme etajate, iar bolul opac este oprit în vecinătatea hiatusului diafragmatic, de obicei sub el. Stopul baritat este uneori total, esofagul terminîndu-se ascuțit, cu contururi distincte. În stadiul avansat de megaesofag, examenul baritat arată, pe fondul unui conduct dilatat cu transparență neomogenă, căderea substanței opace sub forma fulgilor de zăpadă și trecerea sa filiformă în stomac. Coloana de lichid din esofag are o înălțime constantă care echilibrează tonusul sfincterului esofagian inferior,

creșterea nivelului prin adăugarea soluției baritate mărind presiunea intracavitară și astfel bariul trece în stomac. Această suprapresiune intraesofagiană se poate obține și pe cale medicamentoasă folosind soluții efervescente care degajează extemporaneu o mare cantitate de bioxid de carbon și exercită o presiune ce învinge rezistența și deschide sfincterul. În acest fel resturile alimentare, lichidul de stază și soluția de bariu, din esofagul toracic dilatat, trec în stomac, iar golirea este completă. Relaxarea cardiei prin derivați nitrici (nitroglicerină, nitrit de amil) este de scurtă durată. Diferențierea din punct de vedere radiologic între obstrucțiile funcționale și cele organice se poate formula cu ușurință, deși numeroase procese organice de la acest nivel sînt însoțite de manifestări funcționale. Deseori în cardiospasm, la începutul examenului, o cantitate mică de bariu trece în stomac, dar imediat după aceea pasajul este oprit. În acalazie însă, trecerea substanței baritate din esofag în stomac nu este posibilă, cu excepția condițiilor cînd, pe diferite căi, se obține o creștere de presiune în corpul esofagian dilatat.

Esofagoscopia poate fi necesară pentru diagnosticul de certitudine și excluderea unui cancer situat în esofagul distal. În unele cazuri se evidențiază leziuni de esofagită în segmentul ocupat de lichidul de stază, intensitatea și distribuția zonelor inflamatorii fiind foarte diferite, putînd ajunge pînă la leziuni ulcerative sau hemoragice. Alteori, sînt prezente pe mucoasă zone albe-sidefii de transformare leucoplazică. Kimografia evidențiază absența undelor peristaltice esofagiene.

Diagnosticul pozitiv se conturează cu ușurință din relațiile de anamneză și datele furnizate de explorările paraclinice, în special de examenul radiologic, care definesc existența unei

obstrucții a esofagului inferior și pot, în marea majoritate a cazurilor, diferenția acalazia de neoplasm.

Complicațiile bolii sînt numeroase. Aspirația conținutului esofagian, regurgitat mai ales nocturn, poate fi cauza unor complicații bronhopulmonare severe (bronșite, abcese pulmonare, bronșiectazii), dar tulburări respiratorii pot surveni și prin compresiunea traheei sau a bronhiilor de către corpul esofagian dilatat. Progresiunea procesului inflamator către țesuturile vecine poate conduce la apariția unei mediastinite acute sau poate favoriza formarea unei fistule esofagobronșice. Degenerența malignă constituie o complicație posibilă dar tardivă a acalaziei, iar perforația esofagului este o complicație foarte rară.

Tratamentul medical în fazele inițiale ale bolii și în formele ușoare ale acesteia este simptomatic și constă în administrarea de sedative, anticolinergice și antispastice. Alimentația va fi asigurată prin prînzuri mici și repetate, fiind alcătuită din alimente neiritante, tolerate și acceptate de către bolnav, întrucît sînt forme de disfagie paradoxală, cînd alimentele solide sînt mai bine suportate decît cele lichide.

Tratamentul bolii prin dilatația forțată a sfîcterului, cu sonde sau dilatoare pneumatice sau cu mercur este justificată la cazurile în care nu s-a produs decompensarea esofagului. Dilatoarele permit să se realizeze o distensie bruscă, ce reprezintă de fapt o miotomie mecanică. Au fost imaginate în acest scop numeroase instrumente, care sînt amplasate corect numai sub control radiologic, astfel încît să se evite perforația sau ruptura traumatică a esofagului. La bolnavii fără sau numai cu o ușoară dilatație esofagiană, s-a recomandat practicarea dilatației de trei ori pe zi, înaintea meselor, timp de o lună. Aceste dilatații permit rareori restabilirea parțială a motilității esofagiene, dar prăbușirea tonu-

sului sfîcterian favorizează trecerea alimentelor din esofag în stomac sub acțiunea gravitației și a presiunii bucofaringiene. Odată cu instalarea megaesofagului, dilatarea mecanică a sfîcterului devine inoperantă și apare necesară *intervenția chirurgicală*. Cea mai eficientă metodă chirurgicală este cardiomiectomia extramucosă (operația Heller), care constă în respectarea riguroasă a mucoasei și secționarea exclusivă a mușchiului. Pentru prevenirea refluxului gastroesofagian și evitarea constituirii unei hernii hiatale prin alunecare, ca și pentru reducerea disfagiei se practică suplimentar o piloroplastie, cu refacerea ligamentului gastrofrenic și a unghiului His.

TUMORILE ESOFAGULUI

TUMORILE BENIGNE ALE ESOFAGULUI

Tumorile benigne ale esofagului sînt rare. Ocazional au fost semnalate adenoame, tumori chistice, leiomiome și neurofibroame, a căror prezență produce disfagie și apariția, la examenul radiologic, a unor lacune cu margini regulate, situate pe un esofag cu structura, suplețea și contururile conservate. Esofagul poate fi afectat în evoluția unor boli cum sînt sarcomul, maladia Hodgkin și leucemia.

POLIPUL ADENOMATOS

Cu localizare obișnuit distală, polipul adenomatos este pediculat sau sesil și produce deseori reacții inflamatorii loco-regionale.

POLIPUL MUCOS

Deseori pediculat, polipul mucos poate atinge dimensiunea de 15 cm, este unic sau multiplu, cu mucoasă normală. Examenul radiologic permite formularea diagnosticului.

TUMORILE CHISTICE

Tumorile chistice sînt sferice sau lobulate, alcătuite dintr-o cavitate tapisată cu epiteliul de origine și pot atinge dimensiuni foarte mari. Dezvoltarea acestora comprimă organele de vecinătate, fapt pentru care simptomatologia este dominată de aceste tulburări și mai puțin de existența disfagiei. Sînt diagnosticate radiologic.

LEIOMIOAMELE

Formațiuni tumorale încapsulate, situate intralumenal (mucoase) sau intraparietal (musculare), leiomioamele au localizare înaltă și lungimi uneori considerabile. În funcție de structură, sînt descrise următoarele varietăți: papiloame, fibrolipoame, mixoame, hemangioame, fibroame, chisturi esofagiene embrionare.

Simptomatologia cuprinde ca manifestare principală disfagia moderată, dar îndelungată, intermitentă sau progresivă, căreia i se asociază obstrucția brutală a esofagului, sughitul, răgușeala sau chiar asfixia prin aspirația intralaringiană a unei tumori pediculate. În tumorile foarte voluminoase sînt puse în evidență semnele de compresiune a organelor de vecinătate.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe examenul radiologic, care evidențiază, în funcție de tipul și localizarea tumorii, o deviere de ax a lumenului, stricturi sau spasme, modificări de tranzit și imagini lacunare, dar pliurile mucoasei sînt paralele și pereții organului supli. Endoscopia arată o mucoasă normală sau, mai rar, leziuni ulcerative sau congestive, procese de esofagită sau zone leucoplazice, evidențiind în majoritatea cazurilor formațiunea tumorală, de la nivelul căreia se efectuează, în mod dirijat, biopsia.

Deși prognosticul leiomioamelor este benign, iar evoluția foarte îndelungată, natura tulburărilor produse și severi-

tatea complicațiilor impun intervenția chirurgicală, cu excepția formațiunilor intramurale foarte mici, care nu modifică dinamica funcțională și calibrul esofagului. Tumorile polipoase de dimensiuni mici, mobile, care se proiectează în lumen pot fi rezecate sau electroexcizate pe cale endoscopică. Tumorile intramurale macronodulare se enuclează, iar cele mari, intralumenale, ca și dilatațiile de esofag sînt indicate pentru rezecție. A fost citată transformarea sarcomatoasă a leiomamelor.

TUMORILE MALIGNNE ALE ESOFAGULUI CANCERUL ESOFAGIAN

Constituie o formă severă de neoplasm, datorită invadării precoce a organelor de vecinătate (trahee, aortă, bronhii), ce apare mai ales după decada a 5-a a vieții și mai frecvent la bărbați decît la femei (4/1). Se localizează cu precădere în segmentul inferior cardioesofagian (50%), urmînd în ordine treimea medie a esofagului (30%) și segmentele cervical, toracic inferior și toracic superior (20%).

Localizarea esofagiană reprezintă aproximativ 3—5% din totalul determinărilor neoplazice.

Dezvoltarea sa a fost asociată consumului exagerat de băuturi fierbinți și alcooluri concentrate, fiind remarcată relația cu acalazia, tumorile benigne ale esofagului și unele leziuni ale mucoasei cu evoluție cronică (ulcer, esofagite). S-a constatat o relație aparentă între disfagia sideropenică (sindromul Plummer-Vinson) și cancerul esofagului.

Anatomopatologic, cancerul esofagian prezintă aspecte diferite macroscopice și microscopice. Din punct de vedere macroscopic, se disting: o formă vegetantă, tardiv metastazantă, o formă ulceroasă cu invadare precoce de vecinătate, o formă infiltrativă ce se extinde ascendent sau descendent și o

formă schiroasă, cu apariție rară. Microscopic, sînt remarcate mai frecvent epiteliumul malpighian spinocelular în cele două treimi superioare ale esofagului și adenocarcinomul în treimea inferioară și zona cardiei, probabil provenit din mucoasa gastrică. Epiteliumul bazocelular și cilindromul sînt forme rar întîlnite, iar sarcomul este excepțional.

Simptomatologia neoplasmului esofagian apare tîrziu în evoluția bolii, cu manifestări discrete și necaracteristice. Prima tulburare, uneori singura, este disfagia, care, inițial, are caracter intermitent, dar devine destul de rapid continuă și progresivă, chiar pentru lichide. Au fost descrise forme de debut cu disfagie acută, intensă, produsă prin blocarea conținutului la nivelul zonei de stenoză, deși o deschidere de 5 mm a lumenului esofagian este suficientă pentru pasajul bolului alimentar de dimensiuni comune. Uneori, bolnavul poate localiza cu destulă exactitate sediul obstrucției. Durerea este mai puțin frecventă ca disfagia, dar uneori o poate precede, fiind resimțită retrosternal, dorsal sau cervical. Uneori, primul semn al bolii este reprezentat de o arsură retrosternală cu sediul fix, neascendentă, care poate fi reprodusă prin ingestia unor alimente. Simptomele cancerului esofagian mai pot cuprinde o serie de tulburări necaracteristice, care, în general, survin tardiv: regurgitații sanguinolente sau alimentare, vărsături esofagiene, greață și sialoree, tulburări de tranzit și subfebrilitate. Simptomatologia poate fi relativ caracteristică în raport de localizarea procesului tumoral. Astfel, în localizările pe segmentul cervical al esofagului sînt dominante tulburările de fonatie (răgușeală, voce bitonală) prin iritația recurențială produsă de tumoarea primară sau metastazele ganglionare, ca și de infiltrația laringelui. În neoplasmelor părții cervicotoracice

a esofagului sînt semnalate tusea chin-toasă, regurgitația precocă — frecvent sanguinolentă — și dificultatea respiratorie de origine traheobronșică. Cancerul esofagian mediotoracic este deseori semnalat de tusea asfixică provocată de ingestia lichidelor care pătrund în căile aeriene superioare prin fistule esofagobronșice și esofagotraheale. Sindromul clinic al neoplasmului cu sediul în porțiunea inferioară se caracterizează prin vărsături esofagiene și sîngerări digestive, exprimate sub formă de melenă sau hematemeză.

Examenul de laborator. *Examenul radiologic* explorează, la început, alterările mecanismului degluțiției și ale reliefului mucoasei, folosind soluție de bariu diluată. Modificările fundamentale radiologice ale esofagului privesc mărirea spațiului retroesofagian în localizările înalte, neregularități ale reliefului mucoasei (pliuri deviate, întrerupte sau îngroșate), rigiditatea segmentară, lacuna și stenoza excentrică. Forma proliferativă se exprimă radiologic cu imagine în lacună și prin trecerea întreruptă a substanței opace, iar forma ulcerosă se caracterizează prin aspectul de nișă în incidențele de profil. Forma infiltrativă produce o rigiditate parietală segmentară, cu dispariția peristaltismului esofagian și reducerea calibrului pe o lungime variabilă, în poziție excentrică. Lumenul esofagian devine rigid și neregulat cînd mucoasa s-a ulcerat, evidențiindu-se mai ales în imaginile cu dublu contrast — bariat și aerice, — obținut prin administrarea succesivă de substanță opacă și porțiune gazogenă. Schirul este rar, stenozează și scurtează esofagul, determinînd rigiditatea pereților. Cancerul cardioesofagian cu localizare predominant esofagiană determină o imagine de strictură excentrică și neregularități ale pliurilor mucoasei, cu aspecte de

semiton. Localizarea predominant gastrică dă imagini distincte pentru sediul procesului la nivelul micii curburii sau în fornix.

Esofagoscopia constituie o investigație obligatorie când imaginile radiologice sînt discrete sau neconcludente. Obținerea fragmentului biopsic și examenul anatomopatologic al acestuia constituie procedee de diagnostic esențiale pentru confirmarea bolii și stabilirea tipului celular.

Examenul citologic al materialului obținut prin spălătură (citologia exfoliativă) oferă un înalt grad de fidelitate diagnostică, indicîndu-se ca investigație periodică și sistematică la bolnavii cu risc crescut de a face boala, cum sînt purtătorii stricturilor caustice, acalaziei, sindromului Plummer-Vinson. Utilizarea sa aduce precizarea diagnosticului în pînă la 95% din cazuri, cu condiția înaltei competențe a laboratorului.

Diagnosticul neoplasmului esofagian este dificil în faza sa precoce, datorită caracterului intermitent și necaracteristic al manifestărilor clinice inițiale, uneori boala evoluînd o perioadă destul de îndelungată asimptomatic, cu excepția scăderii constante în greutate. Deși bogăția rețelei limfatice a submucoasei favorizează o rapidă și precoce extensiune a procesului neoplazic, adenopatia metastatică accesibilă palpației este evidentă numai la un procent redus din cazuri (aproximativ 5%), în timp ce adenopatia profundă, nepalpabilă, este prezentă într-o proporție de peste 75%. Adenopatia se caută în fosele supraclaviculare, laterocervical, în regiunea occipitală. Pentru asigurarea unui diagnostic precoce al cancerului esofagian este necesar ca orice tulburare a funcțiunii esofagiene, indiferent de intensitatea și persistența sa, survenită la un om de peste 40—50 de ani, să fie cercetată complex paraclinic

prin examen radiologic, endoscopic, citologie exfoliativă și biopsie.

Evoluție și complicații. Într-un număr mare de cazuri depistarea neoplasmului esofagian se face tardiv. Evoluția formațiunii tumorale este variabilă după tipul celular, îndeosebi în ce privește rapiditatea dezvoltării. Extinderea procesului se face la organele de contact ale esofagului, axial de-a lungul organului sau la distanță pe cale limfatică. Aprecierea posibilităților operatorii este raportată la invadarea axială a neoplasmului, la peste 6 cm considerîndu-se depășită indicația chirurgicală datorită infiltrării neoplazice difuze a organelor din vecinătate (trahee, bronhii, aortă, vertebre). Complicațiile sînt numeroase și grave. Metastazele hepatice și pulmonare sînt relativ frecvente, ca și cele de la nivelul rinichilor, oaselor și suprarenalelor. Hematemeza și melenă pot să apară; chiar și hemoragia terminală, prin perforația aortei. Manifestările respiratorii sînt frecvent semnalate, severe și persistente, cu tuse, hemoptizie, dispnee și fenomene asfixice, produse prin invadarea laringelui sau traheei și formarea fistulelor esofagotraheale și esofagobronșice, de-a lungul cărora sînt aspirate în căile respiratorii lichidele înghițite.

Prognosticul este infaust în toate formele histologice de neoplasm esofagian, cu excepția epiteliomului bazocelular, care se dezvoltă mai lent, metastazează mai tîrziu și este sensibil la radioterapie.

Tratamentul de elecție este cel chirurgical. Inoperabilitatea este semnalată de existența fistulelor esofagobronșice, a adenopatiei periferice sau a metastazelor, iar posibilitatea exerezei chirurgicale nu poate fi apreciată preoperator în toate cazurile. Radioterapia poate fi încercată în formele inoperabile, mai ales vegetante.

ALTE BOLI ALE ESOFAGULUI

TULBURĂRI LA NIVELUL SFINCTERULUI CRICOFARINGIAN

INSUFICIENȚA RELAXĂRII SFINCTERULUI CRICOFARINGIAN

De cele mai multe ori, această insuficiență este consecința tulburărilor de sinergism neuromuscular. Relaxarea sfincteriană este de scurtă durată ca moment al deglutiției și precede sau însoțește contracția faringiană. Numeroase afecțiuni neurologice pot dezorganiza funcțiunea coordonată a sfincterului cricofaringian, favorizând aspirația alimentelor în căile aeriene. Incapacitatea relaxării sfincteriene condiționează apariția senzației de înec și a tusei în perioada deglutiției, care poate provoca trecerea conținutului bucal în trahee și bronhii, cu grave consecințe respiratorii. Sindromul insuficienței de relaxare a sfincterului cricofaringian poate fi pus în evidență cu ocazia accidentelor vasculare cerebrale, a leziunilor nervoase periferice ce afectează nervul vag (relaxarea este controlată de vag), ca și în spondiloza cervicală cu tulburări nervoase și vasculare.

DIVERTICULUL ZENKER (DIVERTICULUL CRICOFARINGIAN)

Poartă această denumire punga diverticulară mucoasă dezvoltată pe peretele posterior al hipofaringelui, situată între coloana vertebrală și esofag, imediat deasupra gurii esofagului. Formarea sa este consecința presiunii crescute din timpul deglutiției, care se exercită pe peretele posterior al faringelui inferior, în condiții favorizante pentru producerea eventrației acestuia (predispoziție, atrofie senilă, aderente retractile vertebrale sau tulburări de relaxare sfincteriană cricofaringiană prin alterarea sinergiei locale). Diverticulul are o structură mucoasă, cu

frecvente leziuni inflamatorii cronice de mărime variabilă, dar cu evoluție progresivă, putând ajunge până la dimensiuni mari, ceea ce determină comprimarea esofagului. Este mai frecvent la bărbat și apare cu predilecție la persoanele în vârstă.

Simptomatologia este absentă la început, dar ulterior apare disfagia prin disfuncție locală, cu trecerea alimentelor în punga diverticulară sau comprimarea esofagului. Deglutiția devine dificilă progresiv pentru fragmentele alimentare solide, transformându-se într-un gîlgîit zgomotos (sunete hidroaerice), iar regurgitația alimentelor sau a salivei retenționate este menționată adesea, mai ales nocturn.

Diagnosticul este formulat prin explorare instrumentală și examen radiologic cu substanță baritată, care evidențiază cu relativă ușurință sacul diverticular.

Megadiverticulul Zenker poate genera **complicații** severe, între care sînt citate mai frecvent cele provocate de compresiunea asupra esofagului, produse prin descompunerea intradiverticulară a alimentelor (ulcerații) și generate de aspirația în căile aeriene a conținutului diverticular (laringite acute asfixice, bronhopneumonii, abcese pulmonare). Hemoragia și degenerarea neoplazică sînt rare. Perforația pungii survine rar în mod spontan, dar poate fi provocată prin unele manevre instrumentale de explorare.

Tratamentul este *chirurgical*, însă recidivele sînt menționate în formele tardive, iar tulburările funcționale ale faringelui și mediastinita postoperatorie limitează eficiența actului operator.

TULBURĂRI ALE MUSCULATURII ESOFAGIENE

DIVERTICULUL ESOFAGIAN

Reprezintă o dilatație situată la nivelul peretelui, bine delimitată și

fixă ca localizare, în general de dimensiuni reduse (1—5 cm) și adesea asimptomatică. Este unic sau multiplu, congenital și dobândit, cu sediul frecvent mediotoracic, în treimea inferioară a esofagului și epifrenic, fiind rar semnalat în segmentele cervical, toracic superior și cardiofrenic. Studii manometrice și de cinetică esofagiană tind a demonstra că diverticuli esofagieni sînt hernii de protruzie ale mucoasei printre fibrele musculare, induse prin hiperpresiunea intralumenală rezultată din sumarea și suprapunerea contractilității peristaltice crescute cu tonusul ridicat parietal și sfincterian. În zonele de maximă presiune, cu scădere concomitentă a rezistenței neuromusculare parietale, se formează dilatații herniare, la început funcționale (false) și intermitente, care devin cu timpul organice (adevărate) și permanente. În acest mod s-ar produce diverticuli situați în zona faringiană și supracardială (epifrenici), la apariția celor din treimea medie a esofagului participînd eventual și aderențele periesofagiene. Un argument în favoarea concepției conform căreia diverticuli se formează prin tulburări de tonus și cinetică ale esofagului îl constituie frecvența lor asociere cu alte boli ale esofagului unde sînt prezente tulburări mecanice (hernia hiatală, spasmul esofagian, acalazia, sclerodermia). Diverticuli esofagieni au o incidență crescută, fiind depistați pînă la 3—5% în examenele radiologice de rutină ale esofagului. Disfagia poate fi de natură diverticulară cînd pungea a realizat dimensiuni mari, dar în prezența unor formațiuni reduse originea diverticulară este dificil de invocat. Uneori, se asociază spasme și leziuni de esofagită.

Diverticuli treimii medii a esofagului ocupă un loc prioritar între diverticuli esofagieni. La apariția lor participă efectul produs asupra peretelui de hiperpresiunea intralumenală, în

condițiile favorizante create de posibila modificare prealabilă a structurii parietale și de existența, la acest nivel, a unor aderențe cu ganglionii vecini peribronșici supuși adesea unor agresiuni infecțioase repetate. Sînt asimptomatici. Degenerarea neoplazică, hemoragia și fistula esobronșică sînt excepționale.

Diverticuli epifrenici determină o simptomatologie bogată ce constă în senzația de tensiune și plenitudine substernală postprandială, disfagie moderată, regurgitații alimentare și pierdere progresivă în greutate. Pot da complicații respiratorii, hemoragice și neoplazice.

Tratamentul diverticulilor esofagieni este chirurgical cînd aceștia depășesc — la examenul radiologic cu substanță baritată — dimensiunea de 1—2 cm.

SCLERODERMIA

Sclerodermia este o afecțiune căreia i se asociază, într-o proporție crescută (80%), modificări esofagiene exprimate prin dispariția undelor peristaltice și pierderea tonusului sfincterian inferior. Incontința sfincteriană favorizează refluxul gastroesofagian și instalarea esofagitei, deoarece peretele nu poate răspunde cu unde peristaltice secundare conținutului gastric regurgitat. Tulburarea se datorește atrofiei musculaturii netede din cele două treimi inferioare ale esofagului și înlocuirii sale cu țesut fibros. Din această cauză evoluția în timp a bolii conduce la apariția stenozei esofagiene, cu denutriție progresivă.

Diagnosticul se stabilește radiologic și manometric, evidențiindu-se lipsa peristalticii esofagiene, cu precizarea că această tulburare motorie se poate întîlni și în alte ocazii. La examenul radiologic, deplasarea bolului baritat de-a lungul ductului esofagian se obține prin trecerea bolnavului din clinostatism în ortostatism. Disfagia și piro-

zisul pot să apară, dar nu constituie simptome predominante. Hemoragia poate fi o complicație severă.

TULBURĂRI ALE MUCOASEI ESOFAGIENE

INELUL BENIGN AL ESOFAGULUI INFERIOR (INELUL SCHATZKI)

Constituie o obstrucție inelară asemănătoare unei diafragme fine, situată supradiafragmatic (1—4 cm), formată din mucoasă esofagiană și care produce, intermitent, tulburări disfagice la trecerea alimentelor solide sau elastice, insuficient masticate. Inelul este limitat superior și inferior de două straturi ale mucoasei între care se află țesut fibros inextensibil, dificultățile de trecere a bolului fiind produse de distensia limitată a acestei zone. Din această cauză vizualizarea radiologică a tulburării nu se poate face decât în condiții de umplere a esofagului cu substanță opacă. Apare de obicei la persoanele în vîrstă și prezintă un tablou clinic necaracteristic. Simptomele majore — disfagia și durerea — apar mai ales cînd diametrul obstrucției inelare este sub 13 mm. Disfagia este de intensitate moderată și cu apariție inconstantă. Durerea esofagiană poate fi violentă, datorîndu-se spasmului musculaturii esofagiene situate deasupra obstacolului.

Diagnosticul se stabilește radiologic și endoscopic.

Tratamentul constă în evitarea alimentelor dure și asigurarea unei masticații corespunzătoare. Indicația operatorie devine necesară cînd tratamentul medical și dilatațiile instrumentale s-au dovedit ineficace.

DISFAGIA SIDEROPENICĂ (SINDROMUL PLUMMER-VINSON)

Reprezintă o tulburare care apare în cursul anemiei microcitare feriprive, caracterizată anatomopatologic prin-

tr-o hiperkeratinizare a epiteliului, cu aspect leucoplazic, cuprinzînd în special mucoasa bucofaringiană. Atrofia limbii, a hipofaringelui și în parte a gurii esofagului, precum și prezența membranelor atrofice inelare, stricturnale, cu localizare înaltă (cricofaringiană), se însoțesc de o disfagie intermitentă, de tip constrictiv, survenită cu precădere după ingerarea alimentelor solide. Uneori, sînt asociate multiple semne clinice: piele uscată și aspră, fisuri cutaneomucoase periorificiale (ragade), unghii în formă de lingură și friabile, parodontoză, astenie, somnolență.

Evoluția bolii este lungă.

Tratamentul constă în regim alimentar echilibrat și aport de fier timp îndelungat, întrucît leziunile mucoaselor sînt rezistente și persistente. Uneori, devin necesare manevre instrumentare dilatatorii. Sindromul este foarte rar întîlnit în complexitatea manifestărilor sale, de cele mai multe ori fiind semnalate forme clinice incomplete, care necesită examene paraclinice repetate — radiologice, endoscopice, citologice (citologia exfoliativă sistematică) și biologice (examenul morfologic al sîngelui periferic și măduvei osoase, determinarea constantelor privind fierul seric).

TULBURĂRI ALE CIRCULAȚIEI VENOASE

VARICELE ESOFAGIENE

Dilatarea circumscriasă a venelor submucoase ale esofagului distal, survenită în cursul sindromului de hipertensiune portală, poartă denumirea de varice esofagiene. Sînt dispuse preponderent epifrenic și cardial, inclusiv pe versantul gastric al cardiei și pe fornix, fiind exceptat segmentul transdiafragmatic. Hipertensiunea portală, generatoare de varice esofagiene, se instalează datorită obstacolelor, cu sediu

diferit, din sistemul circulației de întoarcere venoasă portală. Sînt descrise forme prin baraj prehepatic (piletromboză, pileflebită, compresii sau leziuni spleno-portale), baraj intrahepatic (ciroză hepatică postinfecțioasă și toxic-nutrițională, ciroză cardiacă, ficat tumoral, amiloidoză hepatică, hemopatii maligne și colagenoze, sifilis și tuberculoză hepatică) și baraj posthepatic (sindromul Budd-Chiari).

Diagnosticul pozitiv al varicelor esofagiene se stabilește prin *examenul radiologic* al esofagului. Semnele indirecte sînt reprezentate de dilatarea esofagului și neregularitatea mucoasei, mai bine exprimate prin manevra Valsalva. Imaginea directă, de certitudine, constă în apariția, la începutul umplerii sau în perioada evacuării esofagului, unor opacități și zone clare intercalate, rotunde sau ovalare, de mărimi diferite, ce conferă esofagului un aspect marmorat, zdrențuit.

Esofagoscopia este grevată de pericolul ruperii varicelor, dar aduce uneori relații suplimentare celor radiologice.

Diagnosticul diferențial implică imaginile radiologice ale polipilor esofagieni, neoplasmului și herniei hiatale, precum și unele tulburări funcționale diskinetice ale esofagului.

Complicația gravă a varicelor esofagiene o constituie hemoragia produsă prin ruptură vasculară. Factorul hidrostatic intervine fundamental pentru ruperea varicelor, dar nu este exclusiv. Acestuia i se asociază, ca factori favorizanți, deteriorările pereților venoși ai rețelei submucoase, produse de dinamica motorie a segmentului esocardial, și leziunile de esofagită prin reflux gastroesofagian acidopeptic.

Tratamentul de urgență al hemoragiei ridică probleme speciale după sta-

bilirea diagnosticului de certitudine al sîngerării prin ruptură esofagiană (clinic, radiologic, endoscopic). Se corectează tulburările hemodinamice, se combate hiperamoniemia, se administrează oxigen și se aspiră secrețiile faringotraheale și salivare. Hemostaza se realizează prin sonda esogastrică cu balon Sengstaken-Blakemore, care comprimă venele esofagului distal și, în același timp, permite aspirația conținutului gastric hemoragic prin spălătură evacuatoare, ca și administrarea diferitelor soluții medicamentoase și nutritive. Tamponamentul nu se păstrează mai mult de 48 de ore, deoarece după acest interval survine pericolul necrozei locale și al perforației. Metoda compresivă oprește hemoragia la aproximativ 50% din cazuri, dar la aproape jumătate dintre acestea sîngerarea reapare după ridicarea sondei. Aplicarea sondei și menținerea ei un timp mai îndelungat se pot solda cu complicații grave: ruptura esofagului, bronhopneumonie de aspirație, asfixie prin rejecția sondei în faringe, esofagită.

Indicația chirurgicală derivativă pentru corectarea hipertensiunii portale se formulează după o selecție chibzuită a cazurilor și constă în efectuarea anastomozelor portocave, trunchiulare sau radiculare (cu vena mezenterică superioară, cu vena splenică sau vena omfalică).

ALTE TULBURĂRI

ULCERUL ESOFAGIAN

Acesta constituie o pierdere limitată de substanță, situată la nivelul segmentului distal și produsă prin digestia mucoasei sub efectul secreției acidopeptice a stomacului, regurgitată în esofag. Este o afecțiune rară, asemănătoare din punct de vedere etiopatogenic ulcerului gastroduodenal, be-

neficiind de medicația antiacidă. Apare în condițiile prevalenței factorilor de agresiune (secreția clorhidrică și auto-liza peptică a mucoasei) față de cei de apărare, care constau în sinergismul dintre funcția sfincterului esocardial de a împiedica refluxul și păstrarea troficității mucoasei esofagului inferior. Ulcerul solitar epicardial se poate dezvolta pe mucoasa unei porțiuni gastrice herniate sau pe o insulă ectopică de mucoasă gastrică în esofag (ulcer Barret). Ulcerul esofagian prezintă aspectul evolutiv anatomopatologic comun al ulcerului gastroduodenal, simptomatologia sa fiind condiționată de momentul și durata trecerii secreției gastrice clorhidropeptice în esofag. Pirozisul, eructațiile și regurgitațiile acide sînt frecvente, dar au mai mult caracter postural, fiind lipsite de ritmicitatea orară și legătura cu mesele, care există în ulcerul gastroduodenal. Durerea esofagiană apare tardiv, cînd s-a format strictura.

Diagnosticul se precizează prin examenul radiologic și, mai ales, prin esofagoscopie. Investigația radiologică definește sediul leziunii ulceroase, rigiditatea parietală, spasmele asociate și peristaltica reactivă, iar mai tîrziu — strictura cicatriceală, cu dilatație ascendentă.

Complicațiile sînt similare celor din ulcerul gastroduodenal: perforația, hemoragia și stenoza. Perforația ulcerului esofagian în mediastin declanșează un tablou clinic grav, cu șoc și evoluție septicemică. Hemoragia este rară, iar stenoza esofagului se produce în timp și este parțial reversibilă prin tratament.

Tratamentul medical cu regim alimentar de crutare și medicație antiacidă amendează, în unele cazuri, manifestările clinice, dar nu modifică circumstanțele organice de producere a regurgitației acide. Cînd terapia medicală se dovedește inefficientă, se reco-

mandă *intervenția chirurgicală*, menită să corecteze tulburările morfologice existente.

PERFORAȚIILE ESOFAGULUI

Se produc rar în evoluția unor boli (esofagită erozivă, ulcer esofagian penetrant, neoplasm esofagian formă ulceroasă). Ele sînt mai frecvent descrise după explorări și manevre instrumentale efectuate la nivelul esofagului (esofagoscopie, dilatații, aplicarea sondei Sengstaken-Blakemore, refrigeratia gastrică, tratamentul chirurgical al herniei hiatale) sau survin accidental (plăgi traumatice ale gîtului). Sindromul clinic al perforației esofagiene cuprinde: durere cervicală sau mediastinală intensă și persistentă, accentuată de deglutiție; emfizem mediastinal și subcutanat; pneumotorax sau hidropneumotorax produse prin digestia pleurei mediastinale sub acțiunea secreției acidopeptice a stomacului, regurgitată în zona perforată; empiemul mediastinal sau pleural; stare de șoc.

Diagnosticul trebuie formulat cît mai precoce posibil prin examen clinic, radiologic și endoscopic, iar tratamentul trebuie aplicat de urgență.

Tratamentul medical se efectuează numai pentru perforații mici (ace, oase de pește) și constă în administrarea antibioticelor cu spectru larg pe cale parenterală și aspirație esofagiană, în vederea extragerii corpului străin.

Intervenția chirurgicală se practică imediat după corectarea stării de șoc în toate celelalte forme de perforații, în funcție de sediul și mărimea acestora, de gradul și tipul complicațiilor mediastinale, urmărindu-se drenajul chirurgical și sutura esofagului.

RUPTURILE ESOFAGULUI

Rupturile esofagului se pot produce după un efort deosebit de vărsătură sau de tuse, care dezvoltă o creștere rapidă și foarte pronunțată a presiunii intraesofagiene. Ruptura se prezintă axial pe o lungime de 1—10 cm și este situată supradiafragmatic.

Sîndromul Mallory-Weiss poate fi considerat ca o ruptură de proporții reduse, situată în esofagul inferior sau cardia, limitată la mucoasă și submucoasă și exprimată clinic sub forma unei hematemeze grave, adesea mortală. Se datorește unei dilatacerări de câțiva centimetri, cu aspect de sfîșietură longitudinală, care survine în urma unor eforturi violente de vărsătură, repetate și prelungite, la bolnavi cu ciroză hepatică, etilism cronic, hernie hiatală, esofagite.

Simptomatologia se instalează brusc, cu durere violentă retrosternală

și epigastrică, accentuată de deglutiție, cianoză, tuse și stare de șoc. În următoarele ore se produc semnele mediastinale și pleuropulmonare de corозиune și suprainfecție (aer în mediastin și la baza gîtului, pneumotorax, empiem mediastinal și pleural).

Diagnosticul se stabilește prin caracterul debutului, evoluția clinică și examenul radiologic (gaz în mediastin, substanță opacă în afara esofagului, semne pleuropulmonare). Tabloul clinic dramatic al rupturii esofagiene trebuie diferențiat de manifestări asemănătoare constatate în anevrismul disecant al aortei, infarctul miocardic, pancreatita acută, infarctul mezen-teric, ruptura unui viscer abdominal.

Evoluția este scurtă și foarte gravă, iar tratamentul chirurgical care trebuie aplicat în primele ore, urmărește drenajul pleuromediastinal și sutura rupturii.

ULCERUL GASTRIC ȘI DUODENAL

Ulcerul gastroduodenal se caracterizează printr-o pierdere limitată de substanță la nivelul mucoasei, submucoasei și muscularei în segmentele gastrice și duodenale supuse efectului acidopeptic al secreției gastrice, cu manifestări clinice proprii și evoluție cronică cu recidive.

Termenul de „ulcer peptic” este folosit mai ales în literatura anglo-saxonă pentru a denumi ulcerul gastric sau duodenal, cel din porțiunea inferioară a esofagului și de la nivelul diverticulului Meckel, precum și cel de la nivelul gastroenteroanastomozelor. În literatura română denumirea de „ulcer peptic” este atribuită ulcerului apărut după rezecția gastrică, pe segmentul intestinal al anastomozei.

Ulcerul gastroduodenal cu evoluție cronică se distinge de ulcerarea acută, unică sau multiplă, dar totdeauna superficială, cu aspect de eroziune ce nu depășește în profunzime musculara mucoasei.

Prevalența bolii este de aproximativ 10% din populație.

Repartiția bolii pe grupe de vîrstă este diferită, în raport cu localizarea sa. Ulcerul gastric apare, de regulă,

cu o frecvență mai mare după decada a V-a de viață, în timp ce ulcerul duodenal se întâlnește cu precădere între 30 și 50 de ani. Ulcerul duodenal survine destul de rar sub vîrsta de 20 de ani și peste vîrsta de 80 de ani.

La adulți, ulcerul gastric predomină la bărbați într-o proporție de 4/1 față de femei, iar ulcerul duodenal într-o proporție de 10/1 față de femei. Raportul de frecvență între ulcerul duodenal și ulcerul gastric este de 4/1 la bărbați și 2/1 la femei.

Anatomie patologică. Ulcerul gastric sau duodenal este reprezentat cel mai adesea de o leziune solitară, cu excepția a 4% din cazuri cînd ulcerarea poate fi cu dublă localizare gastrică și a 20% din cazuri cu dublă localizare duodenală. Aproape un sfert din bolnavii cu ulcer gastric au antecedente de ulcer duodenal.

Ulcerul gastric se localizează mai ales pe mica curbura (88%) și mult mai rar pe curbura mare sau pe fețele stomacului. Ulcerul gastric se însoțește de leziuni de gastrită situate mai ales antral, extinse însă ulterior și către corpul gastric. Diametrul leziunii este de obicei de 0,5—2 cm.

Ulcerul duodenal se localizează aproape constant în prima porțiune a duodenului, pînă la 3 cm de pilor, are un diametru obișnuit sub 1 cm și este egal ca frecvență pe fețele bulbului. Localizarea pe fața posterioară poate produce hemoragii digestive prin erodarea arterei gastroduodenale.

Macroscopic (endoscopic), ulcerul se prezintă ca o pierdere de substanță cu aspect crateriform, rotundă sau ovală, mărginită de un lizereu proeminent datorită infiltrației edematoase locale.

Microscopic, se poate remarca, pornind de la suprafață către profunzime, un exsudat cenușiu conținând polimorfonucleare, hematii și fibrină, urmat de o zonă de necroză fibrinoidă, țesut de granulație cu fibroblaști și vase de neoformație, iar apoi de țesut fibros, pînă în musculoasă. Acest ultim aspect diferențiază net ulcerul cronic de cel acut, complet lipsit de reacție fibroasă.

Procesul ulceros poate progresa în musculoasă depășind peretele gastric sau duodenal, pentru a se deschide liber în cavitatea peritoneală (ulcer perforat), în afară de cazurile unde această evoluție se produce lent, permițînd organizarea unui proces plastic fibros de vecinătate (perforație acoperită). În unele împrejurări organizarea conjunctivă aderențială (mai ales a pancreasului) favorizează o perforație transmurală lentă, dar progresivă a ulcerului, care își continuă evoluția sa în organul vecin (ulcerul penetrant).

Vindecarea se desfășoară din adîncime către suprafață prin proliferarea țesutului de granulație prezent în crater, musculoasa afectată fiind înlocuită cu un țesut de fibroză cicatriceală, acoperit de mucoasa ce se regenerează parțial.

Etiologie. Apariția ulcerului este rezultatul dezechilibrului dintre factorii de agresiune și cei de rezistență ce acționează la nivelul mucoasei gas-

troduodenale, produs prin efectul unor agenți numeroși, dar diferiți ca pondere. În acest sens conceptul de factori etiologici nu poate avea o semnificație absolută, ci numai de condiții care intervin în mod conex, cu valoare favorizantă sau predispozantă, în apariția ulcerului gastroduodenal.

S-au elaborat, de-a lungul vremii, numeroase concepții privind etiologia ulcerului gastroduodenal, care au fost pe rînd părăsite, reluate și reconsiderate, adaptate observațiilor clinico-experimentale moderne, care au conferit bolii un mecanism integrativ general plurifactorial.

a) **Factorii de mediu.** *Alimentația* a fost în repetate rînduri inclusă între factorii ulcerogeni, dar nu s-au identificat alimente sau moduri deosebite de preparare a acestora care să prezinte o legătură directă cu apariția ulcerului. De-a lungul timpului, s-a atribuit importanță naturii traumatizante a unor mîncăruri, ritmului neregulat al meselor, restricției alimentare globale sau lipsei din rația zilnică a unor elemente considerate esențiale pentru protecția antiacidă a mucoasei. S-a incriminat astfel lipsa din alimentație a grăsimilor, mai ales emulsionate, care declanșează eliberarea hormonilor intestinali inhibitori ai secreției acide (enterogastrona, colecistokinin-pancreozimina). Au fost acuzate, de asemenea, carențele vitaminice (acid ascorbic, vitamină A, vitamină E), ca și carența de lapte, zahăr și proteine, fără însă ca acestea să fie unanim demonstrate.

Fumatul se asociază frecvent cu ulcerul, întrucît determină inhibarea secreției alcaline pancreatice, bogată în bicarbonat, cu rol de tampon în duoden, paralel cu creșterea secreției și perturbarea peristalticii gastrice, mai ales antrale. El favorizează refluxul biliar duodenogastric, cu efect liposolubil asupra membranei epiteliului mucoasei, ceea ce conduce la retrodi-

fuziunea ionilor de hidrogen și apariția ulcerărilor. Nu este demonstrată o relație directă între numărul țigărilor fumate și ulcer, fiind evidentă numai incidența mai crescută a ulcerului la cei care au obiceiul de a fuma.

Consumul de băuturi alcoolice, mai ales ca aperitiv, determină o rapidă și intensă accentuare a peristalticii gastrice, crește secreția acidă a stomacului, fără a o afecta pe cea peptică.

Factorii meteorologici au fost supuși atenției datorită tendinței la recidivă a durerilor primăvara și toamna, îndeosebi în cazul ulcerului duodenal. Această periodicitate sezonieră este însă inconstantă, opiniile în legătură cu ea fiind contradictorii, iar considerațiile patogenezice neconvingătoare. Se presupune că variațiile brutale și simultane ale diferiților factori meteorologici (presiunea atmosferică, razele ultraviolete, temperatura și umiditatea aerului, vântul, încărcarea și manifestările electrice ale atmosferei etc.) realizează modificări ale bioritmurilor ce favorizează producerea recidivelor sezoniere ale ulcerului gastroduodenal.

Factorii profesionali pot participa la apariția ulcerului sau a recidivelor sale dureroase, atunci când activitatea curentă implică modificarea frecventă a programului de masă și odihnă (deplasări numeroase, schimbarea repetată a orarului sau specificului de muncă) sau când supune bolnavul, în mod repetat, unor tensiuni psihice ridicate, unor stări de încordare îndelungată (muncă de răspundere etc.).

b) *Factorii genetici* sînt atestați de numeroase argumente și considerați de unii autori drept primordiali și obligatori. În acest sens pledează existența, încă de mult timp cunoscută, a „familiilor de ulceroși”. Ulcerul survine cu incidență crescută și localizare similară și la gemenii monoziгоți, în comparație cu ulcerul care apare la

gemenii heterozigoți. În majoritatea familiilor se constată caracterul recesiv al ulcerului duodenal. Predispoziția pentru a face boala se transmite poligenic, fiind evidentă statistic intervenția genelor care conferă atât caracterul de grup sanguin, cît și caracterul de secretor al substanțelor de grup sanguin. Este cunoscut faptul că substanțele de grup A sau B și substanța H se elimină prin salivă și suc gastric la 3/4 din oameni, transmiterea ereditară și secreția de substanțe A, B și H fiind procese independente, iar testarea substanței H arătînd dacă un individ este sau nu secretor. Indivizii din grupa 0 și cei nesecretori realizează mai frecvent ulcer duodenal și prepiloric, avînd o incidență de 2,5 ori mai mare a ulcerului decît cei din grupele A, B, AB și secretorii.

Este posibil ca intervenția mecanismului genetic să se producă și prin transmiterea unei mase mult crescute de celule parietale gastrice. Ulcerele gastrice și duodenale sînt întîlnite de trei ori mai frecvent în familiile care mai au alți ulceroși, decît în familiile fără această boală.

c) *Agenții medicamentoși*. Sînt cunoscute astăzi numeroase medicamente cu un efect ulcerogen produs prin mecanisme complexe, la care participă stimularea secreției acide, scăderea rezistenței mucoasei și angiospasmul din peretele gastric.

Acidul acetilsalicilic, nedisociat și în mediu acid, distruge bariera lipoproteică a epiteliului mucoasei și produce decuplarea punților intercelulare, favorizînd retrodifuziunea transmucoasă a ionilor de hidrogen, cu activarea locală a pepsinogenului și autodigestia mucoasei. Ulcerațiile produse sînt multiple, sîngerînde, cu sediul antral, întîlnite atît după administrarea orală, cît și parenterală a salicilaților. Prin același mecanism ac-

ționează Fenilbutazona, Indomethacin, Tolbutamida. *Cincofenul* împiedică fenomenul de regenerare a epiteliului mucoasei, iar *reserpina* și *beta-blocan-tele* produc o activare a secreției gastrice prin mecanism vagal, paralel cu fenomenul de vasospasm intraparietal. *Cofeina* determină creșterea secreției acide, asociată cu modificări tisulare locale.

d) **Ulcerul și glandele endocrine.** Intervenția corticosuprarenalei în apariția ulcerului a fost invocată pentru a explica apariția ulcerului în condiții de *stress*, ca în starea de șoc, după traumatisme și arsuri (ulcer Curling) sau la bolnavii cu traumatisme cerebrale (ulcer Cushing). Ulcerul apărut în aceste situații are caractere diferite față de ulcerul cronic, prin prezența leziunilor acute multiple, cu sediul antral și aspect sîngerînd, care au un mare potențial hemoragic și o evoluție scurtă (1—3 zile). Formarea acestor leziuni ulceroase se datorește excesului de hormoni glucocorticoizi, care activează secreția clorhidropeptică și reduc rezistența mucoasei. Secreția excesivă de glucocorticoizi se produce printr-o hiperactivitate corticosuprarenaliană, sub influența ACTH eliberat de către hipofiza anterioară prin stimul hipotalamic (factorul de eliberare a corticotrofinei). Această cale nu pare a fi exclusivă, deoarece este posibil și un efect hipotalamic mediat de vag. De asemenea, este binecunoscut faptul că în boala Addison există aclorhidrie, iar bolnavii respectivi nu fac niciodată ulcer.

În apariția ulcerului cronic hormonii glucocorticoizi nu par a avea un rol deosebit, întrucît concentrația lor serică și cantitatea de metaboliți eliminată urinar sînt normale, dar corticoterapia intensă și prelungită favorizează activarea unor ulcere latente preexistente și apariția complicațiilor (hemoragia sau perforația).

Hiperparatiroidismul și *adenomul paratiroidian* sînt frecvent însoțite de apariția ulcerului, mai ales cu localizare duodenală, hipercalcemia fiind un principal stimul al sintezei și eliberării de gastrină. Asocierea hiperparatiroidismului cu o tumoare adenomatoasă insulară pancreatică și o tumoare hipofizară (în cadrul adenomatozei polien-docrine) se însoțește de transmiterea unei mase crescute de celule parietale gastrice.

Adenomatoza poliendocrină (sindromul Wermer) este o tulburare familială, caracterizată prin formațiuni tumorale adenomatoase sau hiperplazie glandulară difuză ce interesează glandele paratiroide, insulele pancreatice, hipofiza, suprarenalele, tiroida, solitar sau în mod asociat realizînd diferite combinații, care pot fi hormonal active. Suferința are determinism genetic, afectează egal ambele sexe și aproape toate grupele de vîrstă. Produce ulcer cu localizare atipică aproape la jumătate dintre bolnavi, concomitent cu diaree, steatoree (la 10% din cazuri) și hipoglicemie. Ulcerul este similar celui din sindromul Zollinger-Ellison, deși gastrina, prezentă în adenomul pancreatic insular, este absentă în sindromul Wermer fără localizare pancreatică.

Sindromul Zollinger-Ellison se datorește unei tumori pancreatice insulare neinsulinice (non-beta) gastrinosecretante, cu evoluție malignă la mai mult de jumătate dintre bolnavi, considerată ca și un *gastri-nom*. Se poate prezenta fie ca o formațiune unică tumorală insulară (adenom sau carcinom), fie sub formă difuză. Numai în cazuri rare au fost puse în evidență formațiuni tumorale insulare, cu localizare gastrică, duodenală sau chiar cu sediu extradigestiv. Prezența excesivă a celulelor „G” se însoțește de eliberarea continuă și necon-

trolată a gastrinei ce determină concentrații serice foarte mari (peste 300 $\mu\text{g}\%$), cu un puternic efect stimulo-secretor asupra celulelor parietale. Volumul secreției acide a stomacului este permanent crescut, încât stimularea maximală cu histamină este urmată de un răspuns secretor suplimentar minim și nesemnificativ. Astfel, secreția bazală de acid clorhidric în sindromul Zollinger-Ellison este de 30 mEq/oră, în timp ce prin stimulare maximală cu histamină (test Kay) ea crește numai la 45 mEq/oră (normal aproximativ 20 mEq/oră), semnalind că masa de celule parietale se află permanent aproape de performanța secretorie maximă. Acest aspect este sugerat și de faptul că în sindromul Zollinger-Ellison secreția nocturnă este de 120 mEq/12 ore, față de 18 mEq HCl/12 ore la normal.

Sindromul se caracterizează prin numeroase ulcere cu evoluție recidivantă, cu sediu mai ales postbulbar. Diareea este un fenomen frecvent în evoluția bolii, adesea fiind singura sa manifestare clinică. Ea este consecința hipersecreției gastrice acide, care, datorită volumului său abundent, ajunge în porțiunea a doua a duodenului, anulind alcalinitatea optimă activității enzimatice a sucului pancreatic de la acest nivel și determinând fenomene de iritație locală și perturbarea digestiei. La aceasta se adaugă efectul hiperperistaltic produs de excesiva secreție de gastrină asupra motilității gastrointestinale.

Tratamentul curativ nu poate fi realizat în mod radical, întrucât rezecția antrului nu înlătură formațiunile tumorale multiple, cu sediu diferit. În marea majoritate a cazurilor este recomandabilă *gastrectomia*, care îndepărtează masa de celule parietale ca zonă efectoare acidosecretantă, ceea ce scade incidența apariției ulcerului și reduce posibilitatea unei complicații hemoragice grave. În acest

fel mortalitatea ajunge la numai 10 — 15% din cazuri.

e) **Ulcerul și alte boli.** Cel puțin pe plan teoretic ulcerul gastroduodenal se poate asocia cu toate bolile, excepție făcând acelea unde secreția gastrică acidă este absentă. Incidența acestei asociații reprezintă, în unele cazuri, mai mult decât o coincidență, demonstrând corelații semnificative. Ulcerul este întâlnit la 20% din bolnavii cu ciroză hepatică. Apariția ulcerului este atribuită insuficienței factorilor de apărare, rezistenței scăzute a mucoasei gastrice ca urmare a hipoxiei determinate de hipertensiunea portală și staza venoasă.

Emfizemul pulmonar și bronșita cronică, cordul pulmonar cronic cu hipercapnie și acidoză se asociază cu ulcerul în până la 40% din cazuri. La apariția ulcerului participă hipersecreția de acid clorhidric produsă ca urmare a hipercapniei, cât și alterarea troficității mucoasei gastrice prin hipoxie. Ulcerul are o evoluție rapidă, cu simptomatologie necaracteristică, și se poate complica cu hemoragie sau perforație. Ateroscleroza severă și cardiopatia ischemică cronică se pot asocia cu ulcerul gastroduodenal, ceea ce limitează, în unele cazuri, posibilitatea instituirii terapiei anticoagulante. Au mai fost menționate asocieri ale ulcerului cu numeroase alte boli, printre care poliartrita reumatoidă, mucoviscidoza, tumorile cerebrale, litiaza biliară, hernia hiatală etc.

Patogenie. Ceea ce rămâne dominant, din numeroasele observații experimentale și clinice cu privire la mecanismul de producere a bolii, este rolul secreției clorhidro-peptice în apariția leziunilor mucoasei. Ulcerul gastroduodenal este determinat de dezechilibrul factorilor de agresiune și de apărare ce acționează la nivelul mucoasei gastrice, leziunea dezvoltându-se datorită scăderii mecanismelor de apărare (ulcerul gastric) sau prevalenței

factorilor de agresiune (ulcerul duodenal).

Raportul dintre factorii de apărare ai mucoasei gastrice și de cei de agresiune este complex și constituie un fenomen dinamic, în cadrul căruia participarea cu precădere a uneia dintre cele două forțe antagoniste exteriorizează pe plan clinico-funcțional o anumită etapă a bolii.

A. *Factorii de apărare* ai mucoasei sînt reprezentați de starea epitelului mucoasei și secreția de mucus care asigură integritatea peretelui gastric, în funcție de echilibrul circulației nutritive și de variatele condiții ale activității secreto-motorii a stomacului.

1. *Epiteliul mucoasei tubului digestiv* dispune de o mare capacitate de regenerare, fiind reînnoit după 4—5 zile pentru întreaga sa suprafață, ceea ce îi permite o rapidă și eficientă refacere a celulelor distruse sub acțiunea secreției acidopeptice și a traumatismelor alimentare. Această regenerare este direct proporțională cu starea de nutriție, precum și cu valoarea calitativă și cantitatea alimentației. Aspectul calitativ al nutriției se referă la prezența substanțelor proteice, mai ales a acizilor aminați (de exemplu histidina) a unor vitamine (A, C) și chiar a unor oligoelemente. Experimental, este demonstrat că alterarea calității nutriției prin tulburarea și limitarea absorbției intestinale (fistula Mann) determină ulceratii gastrice multiple. Rezistența epitelului este conferită și de încărcarea celulelor profunde ale mucoasei („celule-sușă” ale mucoasei) cu mucopolizaharide acide sulfatate, care le asigură o protecție puternică împotriva proteolizei peptice (polizaharidele esterificate cu acid sulfuric și acizii condroitinsulfurici sînt inhibitori puternici ai proteolizei peptice). Stratul de celule din părțile profunde ale criptelor și colului glandelor are o mare capacitate de mitoză și, prin migrarea celulelor către lumenul gas-

tric, înlocuiește celula epitelului de suprafață. În acest fel se realizează, rapid și aproape total, reepitelizarea defectului mucos produs de suc gastric și agresiunile mecanice ale alimentației.

Cît privește rolul fluxului sanguin în asigurarea integrității mucoasei, deși a fost afirmat încă de foarte mult timp (Virchow, 1853), în sensul că ulcerul este consecința obstrucției vasculare, un infarct al mucoasei, se apreciază că importanța sa reală nu a fost pe deplin elucidată. Pentru un organ atît de complex și amplu vascularizat cum este stomacul, existența unor tulburări circulatorii compatibile cu o alterare profundă a troficității mucoasei pare greu de admis. Rolul circulației în apariția ulcerului nu poate fi considerat exclusiv în condițiile numeroaselor șunturi și anastomoze existente în submucoasă, care favorizează o rapidă adaptare a circulației la necesitățile nutritive și secretorii ale mucoasei gastrice. Modificările circulatorii la nivelul peretelui gastric pot fi secundare unei activități motorii exagerate. Contracția musculaturii poate micșora fluxul sanguin prin mucoasă, concomitent cu necesitățile metabolice local crescute, cel puțin la nivelul stratului muscular.

2. *Mucusul* constituie un factor important de apărare a mucoasei, fiind secretat de glandele pilorice, epiteliul de suprafață și celulele mucoase din gîtul glandelor fundice. Mucusul din suc gastric cuprinde o fracțiune vizibilă albicioasă precipitată și o mucină dizolvată, proporțional diferite în funcție de pH-ul secreției. Mucusul dizolvat este alcătuit din mucoproteina glandulară (secretată de celulele mucoide din gîtul glandelor fundice), o mucoprotează (alcătuită din produși intermediari de digestie ai stratului epitelial de suprafață) și mucusul solubil (formă dizolvată a fracțiunii vizibile). Unei acidități

gastrice normale îi corespunde o concentrație de mucoproteine de 90—200 mg/100 ml suc gastric, mucoproteazele fiind foarte scăzute. Mucusul este alcătuit din glicoproteine neutre (fucomucinele) care cuprind mucopolizaharide cu activitate de grup sanguin, glicoproteine acide (sialomucine) bogate în hexozamine și acid sialic, care influențează viscozitatea și rezistența față de digestia peptică, precum și din mucopolizaharide acide sulfatate (sulfomucine), capabile să inhibe activitatea proteolitică a pepsinei.

Proprietățile fizice ale mucusului — gelificarea, viscozitatea, adezivitatea — conferă acestuia o mare aderență la epiteliul mucoasei, protejînd-o în acest fel de „insulte” termice, mecanice și chimice. Rolul de barieră al mucusului este reprezentat de capacitatea sa de a absorbi și inactiva pepsina printr-una din structurile sale mucosulfatate (complex sulfmucoproteină-pepsină), concomitent cu protecția sa antiacidă, destul de scăzută, de a tampona numai 1% din aciditatea bazală. Puterea de tamponare a acidului clorhidric este conferită mucusului de concentrația în mucoproteine și bicarbonat. Acțiunea factorilor de agresiune este dependentă de volumul secreției și calitatea mucusului, ca și de viteza de regenerare a epiteliului de acoperire. Acestor factori li se adaugă secreția alcalină a stomacului, a cărei comportare diferită se corelează atît cu secreția de mucus, cît și cu cea clorhidropeptică.

În duoden, mucusul intens alcalin produs de glandele Brunner tamponează eficient conținutul duodenal, fapt dovedit prin asemănarea pH-ului local al bolnavilor cu cel al indivizilor normali.

3. *Alterarea integrității mucoasei.* Secreția acidă a stomacului are un pH apropiat de 1, față de pH-ul sanguin de 7,35, ceea ce produce un gradient

de concentrație a ionilor de hidrogen în sînge față de cavitatea gastrică de 1/1 milion. Existența acestui gradient major determină tendința ionilor de hidrogen de a retrodifuza din cavitatea gastrică în sînge prin mucoasă, proces care este blocat de mucoasa gastrică normală ce exercită un rol de barieră, cu atît mai eficientă, cu cît integritatea sa structurală este mai conservată. Retrodifuziunea ionilor de hidrogen se produce cel mai frecvent ca urmare a acțiunii unor substanțe — endogene sau exogene — care modifică structura fizico-chimică a epiteliului. Astfel, unele substanțe endogene (acizii biliari și sucul pancreatic prezenți în stomac prin reflux duodenogastic) sau unele substanțe exogene (acid acetilsalicilic, alcool, acid acetic, acetozolamidă, soluții hipertionice de glucoză, digitoxină, indomethacină, prometazină) produc, pe căi diferite, o rapidă și durabilă modificare a mecanismelor de apărare locală, cu retrodifuziunea transmucoasă a ionilor de hidrogen.

Refluxului biliar în stomac i s-a atribuit un rol principal în apariția ulcerului, fiind remarcată prezența sa în numeroase cazuri de ulcer gastric, dar și la 25% din indivizii normali. Refluxul duodenogastic biliopancreatic are caracter funcțional (favorizat de fumat, alcool, alimente iritante, tensiune nervoasă), determinînd alcalinizarea conținutului gastric, cu stimularea prin efect gastric a secreției acido-peptice, care conduce la spolierea mucusului și autoliza epiteliului mucoasei. Citoliza mucoasei gastrice se datorește acizilor biliari și sucului pancreatic de reflux, care acționează solubilizant asupra complexelor lipidice și lipidoproteice din membrana celulară, producînd alterarea acesteia, urmată de retrodifuziunea H^+ .

Retrodifuziunea este de 15 ori mai activă în zona mucoasei antrale față

de restul stomacului și poate fi atât de pronunțată, încît să conducă la diminuarea și chiar dispariția acidității, în ciuda unei secreții normale sau chiar excesive. Prezența prin retrodifuziune a ionilor de hidrogen în mucoasa gastrică activează *in situ* pepsinogenul local, ceea ce determină formarea ulcerărilor, mai ales antrale, din gastrita hemoragică sau din gastrita de acompaniament a ulcerului gastroduodenal. Retrodifuziunea ionilor de hidrogen activează și degranularea mastocitară, cu eliberarea de histamină, care stimulează secreția gastrică acidă și, în același timp, produce stază în circulația venoasă gastrică intramucoasă.

B. Factorii de agresiune asupra mucoasei sînt numeroși, dar acțiunea lor se finalizează prin efectul exercitat de activitatea acido-peptică a secreției asupra mucoasei.

1. *Secreția acidă gastrică* este de mult timp incriminată în formarea ulcerului, dovada experimentală fiind pierderea de substanță, la cîine, prin administrarea intragastrică pe sondă de acid clorhidric N/10. Localizarea topografică la om a ulcerului gastroduodenal subliniază necesitatea contactului nemijlocit al mucoasei cu secreția acido-peptică.

Formarea acidului clorhidric are loc conform „teoriei redox”, în cadrul căreia rolul anhidrazei carbonice și al sistemului oxidoreductazelor este dominant pentru mișcarea ionilor de hidrogen și clor.

Deși secreția parietală de acid clorhidric se elaborează în concentrație constantă, gradul acidității este determinat de amestecul acestuia cu secreția alcalină și cu mucusul, ca și de gradul retrodifuziunii ionilor de hidrogen. La neutralizarea acidului clorhidric participă, de asemenea, substanțe-tampon, ca proteine, fosfați și bicarbonați din secrețiile salivară, duo-

denală și pancreatică, ca și din alimente.

a) *Volumul secreției gastrice acide.* Sucul gastric la adult are un volum de aproximativ 1 000—1 500 ml/24 de ore și este, în stare pură, un fluid limpede, incolor, inodor, care conține în principal cloruri (3,0—4,5 g/100 ml), potasiu (20—70 mg/100 ml), sodiu (40—180 mg/100 ml), calciu (2—20 mg/100 ml), enzime (pepsină, lipază, lizozomi etc.), mucus și mucină, o cantitate foarte mare de acid clorhidric ($\text{HCl liber} = 14\text{--}16 \text{ mEq/l}$ sau $0,5\text{--}0,6 \text{ g HCl/l}$; aciditatea totală = 27 mEq/l sau 1 g HCl/l ; $\text{pH} = 1\text{--}1,2 \pm 0,3$). Aciditatea secreției rezultă din amestecul, într-o proporție variabilă, al secreției acide primare, realizată activ la o concentrație constantă ridicată de către celulele parietale ale glandelor fundice ($\text{pH} = 1$), și cu secreția alcalină primară produsă de celulele neparietale ale mucoasei, la care se adaugă o cantitate de mucus. Celulele parietale elaborează o secreție gastică puternic acidă (100 mEq/l suc), cu un debit care depinde de numărul glandelor fundice asupra cărora se exercită stimulul secretor, dar în mod deosebit de numărul total al celulelor parietale active care determină capacitatea secretorie totală a mucoasei gastrice. Totalitatea celulelor parietale active acidosecreteore este cunoscută și sub numele de *masă de celule parietale*, care este genetic determinată. Întrucît studii experimentale demonstrează că 1 mEq acid clorhidric este produs de aproximativ 50 miliarde de celule parietale active, se poate estima masa de celule parietale. Se apreciază că stomacul normal conține aproximativ 0,92—1,0 bilioane de celule, numărul acestora fiind mai crescut la bărbați (1,09 bilioane) față de femeie (0,89 bilioane). Se consideră, de asemenea, că masa totală de celule parietale produce la omul normal în

medie 22 mEq acid clorhidric/oră, la o stimulare maximală cu histamină.

La bolnavii cu ulcer duodenal masa de celule parietale este aproape dublă față de normal (aproximativ 1,72—1,90 bilioane celule parietale), iar debitul secretor acid stimulat este de asemenea dublu (aproximativ 42 mEq acid clorhidric pe oră). În ulcerul gastric, care se însoțește adesea de leziuni de gastrită difuză ce reduc numărul total de celule parietale (aproximativ 0,65—0,8 bilioane), secreția gastrică este consecutiv mai scăzută, de aproximativ 18 mEq/oră. Aceste date reprezintă valori medii, devierile în plus sau în minus fiind frecvent întâlnite, remarcându-se relativ constant prezența secreției gastrice acide în exces la grupa bolnavilor cu ulcer duodenal, comparativ cu cea a suferinzilor de ulcer gastric.

b) *Reglarea secreției acide a stomacului.* Este binecunoscut faptul că secreția acidă a stomacului se produce sub efectul stimulator exercitat asupra celulelor parietale de către două substanțe — acetilcolina și gastrina.

Acetilcolina — neuromediatorul chimic al fibrelor postganglionare ale vagului — este eliberată și acționează în apropierea celulelor parietale, iar *gastrina* — hormonul digestiv secretat de celulele „G” din mucoasa antrală a stomacului — acționează asupra celulelor parietale pe cale sanguină. Sub controlul acestor două substanțe stimulatorie, care se găsesc în echilibru cu factorii inhibitori, secreția gastrică acidă se produce în trei faze succesive: în prima fază, „cefalică”, controlul secreției este mediat de către nervul vag; în faza a doua, „gastrică”, de către gastrină; în faza a treia, „intestinală”, de către o serie de substanțe care sînt de origine intestinală.

Stimularea secreției acide gastrice se produce atît prin intermediul nervului vag, cît și al gastrinei.

Stimularea vagală se realizează preponderent la nivelul sistemului nervos central, atît prin reflexe necondiționate (gust, miros, masticatie), cît și prin reflexe condiționate (stimuli psihici), reprezentînd faza „cefalică”, mediată de vag pe calea unor reflexe „lungi”. O cale similară este urmată și de stimulii secretori produși prin hipoglicemie (postinsulinică). Tot prin reflexele vagale „lungi” își realizează efectul secretor acid și stimulii plecați din cavitatea gastrică, atît cei chimici (acțiunea peptonelor asupra mucoasei gastrice), cît și cei mecanici (distensia antrală). Acești stimuli endogastrici pot urma și o altă cale, prin reflexe gastrice „scurte”, dar cu eficiență mult mai scăzută. Stimulii colinergici produși pe calea reflexă „lungă” sau pe calea reflexă „scurtă” acționează conomitent asupra celulelor parietale și a celulelor antrale „G”. Asupra celulelor parietale vagul exercită un impuls stimulator direct privind secreția de acid, în timp ce asupra celulelor antrale „G” (gastrinosecreante) efectul este numai „permisiv”, potențînd activitatea acestora la stimulii fiziologici.

Atropina, prin efectul său anticolinergic parasimpaticolitic, blochează stimulul secretor exercitat de vag asupra celulelor parietale, dar nu anulează acțiunea vagală „permisivă” asupra celulelor antrale „G” gastrinosecreante. În același timp atropinizarea împiedică potențarea stimulului secretor exercitat de gastrină asupra celulelor parietale ale stomacului. Vagotomia întrerupe transmiterea impulsurilor în segmentele gastrice, unde intervine stimularea colinergică a secreției acide pe calea unor reflexe „lungi” vagale (efectul reflexelor vagale „scurte” este conservat), diminuînd și răspunsul secretor al celulelor parietale la stimulul hormonal gastrinic. În condițiile vagotomiei, la stimularea maximală cu histamină secreția gas-

trică se reduce la 40% față de cea anterioară, scădere ce ajunge până la 20% când vagotomiei i se asociază antrectomia.

Stimularea hormonală. Hormonul digestiv secretat de către celulele „G” ale mucoasei antrale — gastrina — este un polipeptid al cărui component activ se găsește în tetrapeptidul terminal, apt a reproduce și izolat acțiunea hormonului (inclus și în pancreozimin-colecistokinină). Polipeptidul gastrină are capacitate imunogenă pentru formarea de anticorpi antigastrină. Determinată prin metode radioimunochimice, în mucoasa gastrică antrală și în sânge, gastrina se identifică ca fiind de mai multe forme — din 13, 17 și 34 de aminoacizi, a căror semnificație nu este precizată încă. Ea se elaborează de către celulele „G” prezente îndeosebi în mucoasa antrului și parțial în prima porțiune a duodenului. Între stimulii considerați activi pentru eliberarea gastrinei de către mucoasa antrală sînt precizați cei chimici (pH-ul alcalin al conținutului gastric din segmentul antral, soluțiile hiperosmolare, peptonele, hipercalcemia) și fizici (distensia mecanică a antrului). Stimulul secretor acid pare a se produce atît prin intermediul histaminei, cît și datorită unor receptori gastrici proprii ai celulelor parietale.

Gastrina produce în organism efecte multiple. În primul rînd, este menționată stimularea intensă a secreției de acid clorhidric și mai puțin cea de pepsină și factor intrinsec, hormonul fiind dotat cu cel mai puternic efect stimulator acidosecretor (echimolecular, este de 500 de ori mai activă decît histamina).

Efectele extragastrice ale gastrinei se suprapun celor produse de pancreozimin-colecistokinină, fapt motivat de structura tetrapeptidului terminal, identică la acești hormoni digestivi.

După trecerea alimentelor în duoden, celulele „G”, relativ rar răspîndite în prima sa porțiune, continuă să pună în libertate gastrina, dar la un volum redus (10%) în cadrul fazei „intestinale” a secreției gastrice.

Inhibarea secreției gastrice se produce printr-un mecanism de *feed-back* realizat pe mai multe căi. Eliberarea de gastrină este dependentă de gradul acidității conținutului antral, în sensul că pe măsura creșterii acestuia eliberarea hormonului scade, astfel încît la un pH antral sub 1,5 secreția gastrinei este blocată. În această reacție este implicată și *gastrona* — un hormon inhibitor al secreției gastrice prin mecanism competitiv cu gastrina, produs de mucoasa antrală.

Intestinul dispune de modalități inhibitorii deosebit de eficiente prin intermediul hormonilor eliberați pe calea unor circuite funcționale complexe în cadrul fazei „intestinale”.

Secretina — unul dintre principalii hormoni intestinali — este un polipeptid alcătuit din 27 de aminoacizi, care se sintetizează în condițiile unui conținut acid în duoden. Acțiunea sa antiacidă se desfășoară prin antagonizarea gastrinei, cît și prin accentuarea secreției alcaline în duoden. Secretina nu anulează acțiunea gastrinei la nivelul celulei parietale, dar reduce probabil cantitatea de hormon eliberată. În același timp secretina reduce aciditatea din duoden prin creșterea debitului secrețiilor pancreatobiliare, bogate în apă și bicarbonat, odată cu stimularea secreției mucoase a glandelor Brunner. Administrarea de secretină previne, în experiment, formarea ulcerățiilor duodenale produse prin pentagastrină pe cale parenterală.

Colecistokinin-pancreozimina este o substanță sintetizată de către mucoasa duodenală ca urmare a contactului cu grăsimile emulsionate, cu efect antagonist asupra gastrinei, prin mecanism competitiv cu aceasta la nivelul

celulei parietale gastrice, datorită identității structurale a tetrapeptidului terminal pentru cei doi hormoni.

Enterogastrona este un hormon eliberat de mucoasa intestinală care intervine în reglarea secreției acide a stomacului, fapt demonstrat de hiperaciditatea gastrică ce apare după rezecțiile întinse de intestin, ca și de reducerea secreției acide a stomacului în condițiile prezenței grăsimilor emulsionate în intestin.

c) *Secreția gastrică în ulcerul gastric și duodenal*. 1. *Secreția gastrică normală*, cu un volum de aproximativ 1 000—1 500 ml/24 de ore la adult, se desfășoară intermitent, cu ocazia fazelor digestive, perioada interdigestivă fiind caracterizată prin repaus relativ. Noaptea, secreția este redusă pînă la absența totală a activității în perioada de mijloc a nopții. Stimularea maximală cu histamină a secreției gastrice, după metoda Kay (0,04 mg histamină/kilocorp), dublează volumul secreției și majorează, pînă la de 4 ori, debitul secretor acid bazal, în primele 45 de minute de la administrarea substanței. Apoi, secreția scade în pantă lentă pînă la a doua oră, cînd ajunge la nivelul său bazal (curbă izosecretorie „în clopot”).

În *ulcerul duodenal* secreția gastrică are un volum de aproximativ 2 000—3 000 ml/24 de ore, dublu față de secreția bazală la normal, iar stimularea maximală a secreției cu histamină majorează debitul orar de acid de la de 2 ori pînă la de 10 ori, menținînd hipersecreția și în perioada interdigestivă (curbă „în platou”, prelungită). Secreția acidă bazală medie este de 8 mEq/oră, pentru ca la stimularea maximală cu histamină să ajungă la 30—40 mEq/oră, iar în timpul nopții, la 60 mEq/12 ore. Se poate afirma că în ulcerul duodenal se produce o creștere atît a volumului global, al sucului gastric, cît și a secreției de acid, care se desfășoară prelungit interdigestiv și

noaptea, paralel cu o mărire a cantității de pepsină eliberate, corespunzătoare volumului secretor. Această stare dissecretorie cu secreție continuă de acid clorhidric, fără repaus interdigestiv, caracterizează tulburarea secretorie din ulcerul duodenal, menținînd o hiperaciditate continuă intracavitară.

Nivelul concentrației gastrinei în mucoasa gastrică și sînge, în condiții *à jeun*, nu depășește valorile normale, dar devine foarte crescută în perioada postprandială. Gastrinemia poate depăși valorile normale atunci cînd intervin stimuli ce activează eliberarea hormonului, cum este spre exemplu distensia mecanică a antrului, printr-o stază gastrică prelungită. Paralel cu aceste modificări ale concentrației serice a gastrinei la bolnavii cu ulcer duodenal, se remarcă o sensibilitate crescută a celulelor parietale la stimulul secretor exercitat de către gastrină.

În fața acestor numeroase condiții patogenice, care conduc sinergic la creșterea secreției acide a stomacului în ulcerul duodenal, intervenția factorilor de inhibiție a secreției este insuficientă.

În *ulcerul gastric* secreția gastrică este egală sau chiar mai scăzută comparativ cu normalul. Astfel, acidul clorhidric în secreția bazală din ulcerul gastric este de 1—4 mEq/oră (față de normalul 2 mEq/oră), în timp ce stimularea maximală cu histamină are un debit orar (20 mEq/oră) apropiat de cel întîlnit la normal. În schimb, în secreția nocturnă aciditatea este mai scăzută în ulcerul gastric față de normal — și anume este de 8 mEq/12 ore față de 18 mEq/12 ore (cifre medii). Secreția acidă este cu atît mai redusă, cu cît leziunea se află mai sus situată în corpul stomacului, ca o consecință a leziunilor de gastrită, uneori întinse și profunde, asociate bolii sau în cadrul cărora se for-

mează ulcerul gastric, leziuni ce reduc masa de celule parietale și, prin aceasta, suprafața secretorie activă gastrică.

Datorită leziunilor de gastrită prezente și în regiunea antropilorică, în ulcerul gastric concentrația gastrinei în mucoasa antrală este scăzută. În schimb, concentrația sanguină depășește valorile normale prin tendința spre alcalinitate a conținutului antropiloric care stimulează eliberarea de gastrină, cât și prin staza antrală prelungită, datorită tulburărilor de peristaltică gastrică.

Staza gastrică a fost implicată patogen în apariția ulcerului stomacal datorită constatărilor privind diskinezia sfincterului piloric sau alterarea organică a acestuia (fibroza musculaturii pilorice), cu distensie antrală consecutivă și stimulative a secreției de gastrină. Dar adesea ulcerul gastric evoluează cu hipoclorhidrie, fapt pentru care a fost incriminată posibilitatea unei alterări lezionale a mecanismului secretor acid paralel cu o secreție inferioară de mucus, calitativ și cantitativ, care determină scăderea marcată a rezistenței mucoasei. Retrodifuziunea transmucoasă a ionilor de hidrogen se realizează paralel cu extinderea leziunilor de gastrită, ceea ce conduce la scăderea volumului și acidității secreției. Ea este declanșată sau întreținută de refluxul duodenogastic, observat adesea la bolnavii cu ulcer gastric, consecință și a dereglării sinergismului gastro-piloro-duodenal. Când ulcerul gastric urmează celui duodenal, participarea refluxului duodenogastic la apariția leziunilor este dependentă de o insuficiență pilorică cicatriceală ulcerosă.

2. *Secreția peptică* a stomacului participă nemijlocit la producerea leziunilor din ulcerul gastric și duodenal. Celulele principale (zimogene) ale glandelor fundice secretă pepsinogenul, care sub influența acidului clorhidric din suc gastric, este activat în pepsină.

Pepsina acționează optim la un pH de 1,2—2,4, este parțial inactivă la un pH de 3,5 și se degradează ireversibil la un pH de 5.

Dinamica tulburărilor secreției de pepsină în cursul ulcerului gastric și duodenal a fost mai puțin studiată decât cea a secreției de acid.

Durerea în ulcerul gastric și duodenal. Stomacul, organ cavităar ce dispune de tonus și peristaltică proprii, realizează fenomenul dureros prin distensia și contracția spastică a musculaturii, prin tulburări ale secreției acide și alterarea debitului sanguin de la nivelul peretelui gastric.

Destinderea stomacului se produce în mod normal corespunzător cu acumularea treptată a alimentelor, fără creșterea presiunii intragastrice prin mecanism reflex. Presiunea intragastrică se mărește ritmic cu undele peristaltice declanșate de prezența alimentelor. În ulcerul gastric și duodenal distensia gastrică produce o senzație de greutate sau de plenitudine dureroasă ce apare mult mai precoce la o dilatare moderată sau mică a peretilor stomacului, datorită unei creșteri a tonusului gastric.

În ce privește secreția gastrică acidă, este demonstrat că neutralizarea acidului din stomac este urmată de dispariția durerii ulcerose.

Introducerea în stomac a unei soluții de acid clorhidric în concentrație fiziologică nu provoacă durere decât în perioada de activitate a ulcerului, în prezența unei pierderi de substanță la nivelul mucoasei.

Simptomatologia ulcerului gastroduodenal. Sindromul clinic ulceros se identifică din relațiile obținute prin interogarea bolnavului, la anamneză, în legătură cu unele manifestări subiective caracteristice bolii.

Ulcerul duodenal fără complicații realizează un tablou clinic cu trăsături proprii, simptomatologia sa fiind dominată de prezența

durerii, constantă și caracteristică, dar percepută variabil, în funcție de momentul evolutiv al bolii și de pragul excitabilității dureroase a bolnavului, ca foame dureroasă, arsură, crampe sau chiar ca o jenă abdominală difuză.

De obicei, durerile au *caracter* surd și *intensitate* moderată, fiind cu atât mai puternice, cu cât ulcerul se află situat mai aproape de sfincterul piloric sau cardial. Caracterele durerii se modifică, mai ales, cu ocazia unor complicații: se atenuează sau dispare după hemoragie, devine colicativă în stenoza pilorobulbară, este foarte puternică în ulcerul perforat.

Sediul durerii este în mod obișnuit epigastrul pe o zonă circumscrisă, delimitată precis de bolnav în formele necomplicate ale ulcerului duodenal. Mai rar, durerea se extinde pe o suprafață mare, fiind resimțită ca o tensiune dureroasă difuză și profundă.

Iradierea durerii este dependentă de localizarea și profunzimea procesului ulceros, ca și de intensitatea stimulilor. Ea evoluează anterior, epigastric în distensia moderată a bulbului duodenal și posterior, vertebral (T_7 — T_{11}), în ulcerul penetrant în pancreas. Poate iradia ascendent în distensia bulbară accentuată, descendent în localizarea postbulbară. Durerea devine intensă, profundă, persistentă, rebelă la tratament, în perforația acoperită și penetrațiile adânci ale ulcerului.

Ritmicitatea (ciclitatea) durerii constituie o trăsătură majoră a bolii ulceroase: durerea dispare odată cu umplerea stomacului și reapare la evacuarea sa, la 2—4 ore după masă, persistând până la o nouă ingestie de alimente („ingesta — liniște — durere — ingesta”). Perioada de liniște este variabilă ca durată, în funcție de calitatea și volumul alimentelor ingerate, care condiționează gradul de distensie și timpul de evacuare gastric. Alimentele conservate, sărate sau acre, bogate în celuloză, preparate laborios (rîntășuri,

prăjeli) produc de regulă dureri mai intense. Un prînz sărac, lichid, este urmat precoce de apariția durerii, după cum o masă bogată, consistentă, prelungește perioada de liniște. Cu cât mesele sînt mai rare, cu atât perioada dureroasă este mai îndelungată și mai intensă. Durerea este calmată de alimente, în special de lapte, de medicația antiacidă și antispastică.

Periodicitatea durerii din ulcerul duodenal constituie o trăsătură clinică principală a bolii, care se reflectă în persistența zilnică a sindromului dureros timp de cîteva săptămîni, după care urmează o perioadă de liniște clinică, asimptomatică, ce poate dura săptămîni sau chiar luni. S-a descris un caracter sezonier al acestei periodicități (primăvara și toamna), dar acesta este nesistematic și inconstant.

Evoluția cronică, de mai mulți ani, cu episoade dureroase recidivante, a căror frecvență și intensitate se repetă de la an la an, definește condiția fundamentală de manifestare a bolii. De obicei, perioada dureroasă recentă o reproduce pe precedentă ca tip de durere, sediu, iradiere, ritm și intensitate, atît timp cît complicațiile nu au apărut și ulcerația are caracterele inițiale.

Odată ce survin complicațiile, mai ales penetrația profundă sau perforația acoperită, durerile își schimbă caracterul, iar perioada activă, dureroasă, se prelungește pînă la 6—8 săptămîni sau chiar mai mult. În absența complicațiilor, chiar fără un regim alimentar dietetic și medicație antiacidă, fenomenele clinice dureroase se remit după o perioadă variabilă, care nu depășește de obicei 3—4 săptămîni.

Alte manifestări clinice, întîlnite în cursul fazei „de activitate” a bolii, sînt necaracteristice, prezente în numeroase suferințe digestive. Pirozisul — senzația de arsură retrosternală — este relativ frecvent (60—80 %), fiind datorat distoniei cardiale cu iritația esofa-

gului inferior. El poate avea ritmul orar și periodicitatea durerii ulceroase, fiind considerat în acest caz drept o „echivalență dureroasă” cu mare valoare diagnostică. Eructațiile și regurgitațiile, eliminarea orală a gazelor din stomac și revenirea conținutului gastric fără efort de vărsătură sînt des întîlnite, ca urmare a leziunilor iritative ale esofagului distal și insuficienței funcționale a cardiei. Regurgitațiile acide însoțite de sialoree survin mai ales nocturn, cînd secreția gastrică acidă este abundentă. Greața este rară, iar vărsăturile apar totdeauna frecvent, sistematice și abundente, în staza gastrică produsă prin stenoză pilorică funcțională, organică sau mixtă. Apetitul este conservat, uneori intens („foame dureroasă”), fapt pentru care greutatea corporală nu se modifică semnificativ în ulcerul duodenal necomplicat. Scaunul tinde spre constipație.

Odată cu instalarea complicațiilor, sediul, durata și caracterul durerilor se modifică, apar noi tulburări, care conturează un cadru clinic diferit de cel anterior, cu dificultăți în formularea diagnosticului de boală.

Ulcerul gastric este de asemenea însoțit de un sindrom dureros cu sediu gastric, iradiat frecvent în stînga liniei mediane, difuz, de intensitate medie și cu o ritmicitate mai puțin exprimată. Durerea survine mai precoce după masă (1/2 — 1 1/2 ore), se calmează parțial sau este neinfluențată de tratamentul cu antiacide, fiind deseori asociată unor manifestări digestive necaracteristice, ca senzația de disconfort abdominal, de plenitudine sau distensie, greață și, uneori, vărsături. Ritmicitatea durerii este mai puțin marcată sau chiar absentă în ulcerul gastric, cu excepția cazurilor unde localizarea juxtapilorică reproduce caracterul ciclic al ulcerului duodenal. Ritmicitatea durerii a fost descrisă, în ulcerul gastric, după formula: „ingesta — liniște — durere — liniște”.

Apariția nocturnă a durerii este descrisă destul de rar, dar atunci cînd este prezentă semnalează posibilitatea unor complicații sau eventual asocierea cu un ulcer duodenal. În multe cazuri alimentația, în loc să liniștească fenomenele dureroase epigastrice, le agravează, adesea calmarea lor fiind obținută numai după evacuarea conținutului gastric prin vărsătură. Durerea epigastrică din ulcerul gastric se însoțește frecvent de anorexie și pierdere în greutate, uneori de inapetență selectivă pentru proteine animale și unele hidrocarbonate (pîine). Manifestările clinice atipice și cazurile asimptomatice sînt mai frecvent întîlnite în cursul ulcerului gastric, decît în cel duodenal. Simptomatologia atipică face ca aceste cazuri să fie depistate ocazional, cu prilejul unui examen radiologic gastric pentru o distensie dureroasă epigastrică persistentă, greață și vărsături postprandiale, anorexie și pierdere în greutate. Caracterul asimptomatic al unor ulcere gastrice împiedică depistarea bolii pînă la apariția complicațiilor revelatoare, de debut, uneori deosebit de grave (perforația, hemoragia). Ulcerul gastric evoluează recidivant, devenind tot mai rezistent la tratamentul medical, cu o simptomatologie progresiv complexă, care pierde pe parcurs trăsăturile sale clinice proprii.

Examene de laborator. Investigațiile folosite pentru diagnosticul ulcerului sînt numeroase, dar între acestea mai importante sînt examenul radiologic și studiul secreției gastrice. Endoscopia și analiza cito-histopatologică sînt utilizate numai pentru diagnosticul diferențial al ulcerului gastric de neoplasm.

A. Examenul radiologic. Examenul radiologic gastro-duodenal se efectuează dimineața, pe nemîncate, în ortostatism și clinostatism [(decubit dorsal, procubit, oblică anterioară dreaptă (OAD)], cu o aplicare sistematică a modalităților de compresiune,

după administrarea perorală a unei suspensii radioopace de sulfat de bariu. Examenul radiografic implică realizarea filmelor „în strat subțire” pentru studiul pliurilor, în repleție gastrică (imagine de față și OAD) și în serie (inclusiv clinostatism și OAD). Examenul se completează prin tehnici farmaco-radiologice (administrarea i.m. de sulfat de atropină 1 mg, morfină 10 mg sau metoclopramidă 10 mg). Radiocinematografia cu amplificator de luminozitate oferă un grad înalt de fidelitate pentru reproducerea cineticii gastrice și studiul precis al leziunilor stomacului.

1. *Examenul radiologic în ulcerul gastric.* a) *Semnele radiologice directe de ulcer* implică prezența nișei ulceroase, care se prezintă ca o pierdere de substanță cu o retenție limitată și circumscrisă de bariu pe curbura sau fețele stomacului, localizată cel mai adesea pe curbura mică, și care poate fi pusă în evidență la peste 95% din bolnavi. Apare ca o proeminență din conturul curburii cu aspect pediculat, care are tendința de a acumula bariul la polul decliv sub un strat de aer și secreție gastrică („nișa Haudeck”). Majoritatea imaginilor de nișă are dimensiuni sub 2 cm (80%), cu un contur regulat dacă este recentă, adâncimea fiind exagerată de edemul marginal, cu retracția pereților în vecinătatea zonei de efracție parietală. Ulcerele de dimensiuni mari (cu diametrul de 3—8 cm) se întîlnesc de obicei pe mica curbura a segmentului vertical. Nișele mici, cu dimensiuni de câțiva milimetri, deformează mult mai puțin conturul stomacului și nu pot fi decelate la examenul radioscopic, ci numai la cel radiografic. Localizarea pilorică a ulcerelor mici este greu de evidențiat, din cauza hipertoniiei și hiperkineziei care împiedică umplerea nișei sau îi accelerează evacuarea, fiind sugerată de alungirea și distorsionarea canalului piloric cu spasm îndelungat.

Lipsa de vizibilitate a nișei poate fi ocazionată de umplerea craterului cu fibrină, sînge, secreție gastrică sau țesut necrotic, de închiderea acestuia prin edemul marginal, de hipertrofia pliurilor mucoasei ce poate masca un ulcer mic sau de prezența unui ulcer cu dimensiuni atât de reduse, încît nu reține bariu. Din această cauză, prezența unei simptomatologii tipic ulceroase cu examen radiologic negativ nu îndepărtează diagnosticul de boală, ci impune repetarea examenului după spălături gastrice și administrarea de antispastice, în mod sistematic și în diferite incidente de control.

Ulcerele gastrice de față (anterioare sau posterioare) se evidențiază mai greu și necesită examen în strat subțire, care să vizualizeze relieful mucoasei. Ulcerul de față posterioară se descoperă cu precădere în decubit dorsal, iar cel de față anterioară în decubit ventral, întrucît în această poziție aerul din fornix creează un dublu contrast radiologic, baritat și aeric.

Ulcerele situate la nivelul segmentului superior al corpului gastric prezintă importante dificultăți de diagnostic radiologic din cauză că regiunea este în general greu de explorat.

b) *Semnele radiologice indirecte ale ulcerului gastric*, cunoscute și ca „manifestări de însoțire”, sînt complexe, de natură funcțională (tulburări secretorii și motorii) sau organică. Astfel, hipersecreția gastrică, care este sugerată radiologic cînd stratul de lichid acumulat deasupra celui de bariu depășește înălțimea obișnuită de 2 cm, poate preceda descoperirea nișei cu 1—3 ani, pentru ca apoi să persiste mult timp după „închiderea” radiologică a ulcerului. Peristaltismul în ulcerul gastric este amplu, accelerat și profund, unde se succed rapid, urmate fiind de lungi perioade de liniște, fără rezultat evacuator. Modificările de tonus sînt mai puțin semnificative la examenul radiologic al stomacului, deoa-

rece hipersecreția se însoțește frecvent de hipotonie. Tulburările de evacuare a conținutului gastric sînt cu atît mai frecvente, cu cît leziunea ulceroasă își are sediul mai aproape de pilor, localizările prepilorice determinînd uneori spasm prelungit, cu retenția îndelungată a bariului în stomac (peste 3 ore). Diferențierea radiologică între spasmul piloric și stenoza organică a sfîcterului constă în staza gastrică îndelungată a substanței baritate (peste 8 ore), atunci cînd tulburarea evacuatorie este de cauză morfologică. Spasmul poate fi localizat la distanță de leziunea ulceroasă — fie la nivelul cardiei, cu dificultăți de tranzit esogastric, fie pe marea curbură, ca o reacție motorie parietală de ordin reflex, fiind produs de o leziune situată pe mica curbură și determinînd o biloculare gastrică tranzitorie. Convergența pliurilor spre un ulcer cicatrizat situat pe curburi realizează o imagine de „jumătate stea”, iar cea a pliurilor unui vechi ulcer de fețe are aspect radier, atestînd prin această modificare a orientării un trecut ulceros.

Cu toată valoarea diagnostică a examenului radiologic în ulcerul gastric, se apreciază că pînă la 7% din totalitatea cazurilor cu nișă gastrică benignă radiologic s-au dovedit ulterior a prezenta caractere tipice de malignitate, de neoplasm gastric exulcerat.

Caracterele de malignitate ale nișei vor fi sugerate de prezența acesteia într-o zonă rigidă, infiltrată sau vegetantă, cu dimensiuni mari (diametrul dublu față de adîncime), cu un contur neregulat și bază anfractuoasă. Pliurile mucoasei, lipsite de elasticitate și retractate, se opresc la o distanță variabilă de craterul ulcerului. Uneori, nișa malignă este încastată într-o infiltrație tumorală (nișă „în lacună”), pe o formațiune vegetantă cu extremități „în pieptene”. Alteori, nișa malignă este bănuită cînd ulce-

rația își are sediul într-un segment rigid, peste care unda peristaltică sare (semnul „scîndurii pe valuri”). În unele împrejurări se evidențiază o nișă „în menisc” (nișă cu burelet, ulcerație „în șa”), localizată la nivelul unei formațiuni tumorale gastrice maligne, formă vegetantă.

Cînd natura benignă sau malignă a ulcerației gastrice nu poate fi afirmată prin investigația radiologică, se recurge la aplicarea unor explorări complete (endoscopie, endobiopsie dirijată, citologia sucului gastric, examenul secreției etc.), de principiu considerîndu-se nișa ca malignă, atît timp cît interpretarea corelativă și selectivă a datelor de examen paraclinic nu infirmă această suspiciune. Dacă rezultatele investigațiilor sugerează posibilitatea caracterului benign al ulcerului gastric, se practică *testul terapeutic*, a cărui importanță pe plan diagnostic este egală cu celelalte explorări.

Testul terapeutic se realizează prin instituirea unei diete alimentare stricte, cu alcalinizare diurnă sistematică, eventual și nocturnă, cu durată de aproximativ 21 de zile. La sfîrșitul acestei perioade se efectuează un nou examen radiologic al stomacului. În cazul în care un ulcer de dimensiuni mari se reduce la cel puțin jumătate sau un ulcer de dimensiuni mici a dispărut, se poate considera alcalinizarea eficace, fapt pentru care se continuă tratamentul medical încă 2—3 săptămîni, după această perioadă efectuîndu-se controlul radiologic. Dacă la aceste controale radiologice nu se constată o evoluție satisfăcătoare a dimensiunilor nișei, spre dispariție, se recomandă intervenția chirurgicală.

2. *Examenul radiologic în ulcerul duodenal.* Ulcerul duodenal se localizează mai frecvent la nivelul bulbului și mult mai rar postbulbar.

a) *Semnul radiologic direct*, de certitudine, al ulcerului îl constituie *nișa*,

redușă ca dimensiuni față de cea gastrică situată pe curburi (vizibilă în OAD) și pe fața anterioară sau posterioară (vizibilă în OAS) a bulbului duodenal. Uneori, se întâlnesc ulcere duble, de obicei pe fețele anterioară și posterioară bulbare (ulcer „în oglindă”). O nișă situată pe fețe apare în OAD ca o retenție de bariu de aproximativ 2—8 mm, rotundă sau ovalară, înconjurată de un halou clar, radio-transparent, care reprezintă edemul marginal periulceros (imagine „în cordă”). Aceeași leziune vizualizată în OAS apare ca o proeminență din conturul feței anterioare sau posterioare, plantată superior și inferior pe o mică adâncitură marginală, corespunzând edemului mucoasei din incidența de profil. Mărturia unui trecut ulceros o constituie caracterul excentric al pilorului sau convergența pliurilor bulbare spre locul vechiului ulcer.

Leziunile parietale și cicatricele vicioase retractile produc deformări intense ale bulbului, cu atât mai accentuate, cu cât ulcerul are o evoluție mai îndelungată, cu numeroase episoade acute. Deformările bulbare produse pe parcursul timpului de procesele fibroase plastice regionale sînt foarte diferite: bulb „în treflă”, bulb „în roată dințată”, megabulb prin stenoză de vîrf sau bulb „în ciocan” prin stenoză mediobulbară (recesul inferior se destinde și ia un aspect pseudodiverticular). Aceste imagini — deși există tendința unora de a le considera drept semne indirecte ale unui ulcer acut — nu sînt de fapt decît forme anatomo-radiologice evocatoare ale unui ulcer duodenal vechi, cicatriceal. Cu fiecare puseu ulceros avansează deformările bulbare, astfel încît după mulți ani bulbul devine mic, retractat, inextensibil, chiar după hipotonizare duodenală (bulb „ftizic”).

b) *Semnele radiologice indirecte* ale ulcerului duodenal în puseu sînt expresia tulburărilor de tonus și cinetică

produse de evoluția bolii la nivelul stomacului și al potcoavei duodenale. Astfel, motilitatea este crescută, evacuarea bulbului devine accelerată, iar dificultatea de a reține bariu se accentuează, configurînd bulbul duodenal „iritabil” sau „intolerant”, care face dificilă evidențierea nișei. Examenul radiologic semnalează frecvent hipersecreție gastrică, tulburări de tonus și motilitate ale stomacului, iar în porțiunile a II-a și a III-a ($D_{II} - D_{III}$) ale duodenului — hipertonie și fenomene de antiperistaltică („mişcări de brasaj”), care readuc uneori bolul opac în stomac. Hipertonia evidentă a lui D_{II} din jumătatea sa superioară contrastează cu staza prelungită a substanței baritate în genunchiul duodenal inferior. Trebuie remarcat că aceste modificări indirecte, funcționale sînt nespecifice, fapt pentru care pot fi evidențiate în numeroase alte afecțiuni digestive și extradigestive (boli ale veziculei și căilor biliare, suferințe ale pancreasului, parazitoze digestive, afecțiuni endocrine, psihonevroze).

Ulcerul postbulbar devine excepțional în porțiunea a II-a a duodenului, sediul de predilecție fiind constituit de peretele posterior al duodenului, de obicei în segmentele supravateriene. Nișa de față sau de margine se însoțește de spasm persistent duodenal, cu pliuri mucoase îngroșate, neregulate sau dispărute. Sub nișă se pune în evidență frecvent dilatație atonă.

B. *Studiul secreției acide gastrice* constituie o investigație importantă, în special în explorarea ulcerului gastric bănuît de malignitate.

Secreția bazală de acid clorhidric este considerată, la normali, între 0 și 6 mEq/oră, cu o medie de 2 mEq/oră, mai mică (1,3 mEq/oră) la femei. La bolnavii cu ulcer gastric secreția bazală este de aproximativ 4 mEq/oră, suprapunîndu-se deci atît valorilor obținute la normali, cît și celor din

ulcerul duodenal unde secreția bazală medie este de 8 mEq HCl/oră, cu limite individuale între 0 și 10 mEq/oră. Se poate afirma, de aceea, că studiul secreției bazale de acid clorhidric nu poate avea decât o redusă semnificație diagnostică. Numai în sindromul Zollinger-Ellison aciditatea secreției bazale a stomacului are valori sugestive, fiind în medie de 30 mEq/oră, fără a fi întâlnită sub un prag minim de 10 mEq/oră.

Stimularea secreției gastrice se obține prin administrarea parenterală de pentagastrină, de insulină sau histamină.

Stimularea maximală cu pentagastrină (i.m. sau s.c. 1—6 μ /kilocorp) produce un vîrf secretor precoce și are puține efecte secundare, fiind considerată ca testul fiziologic de stimulare a tuturor celulelor parietale active.

Proba cu insulină (Hollander) se practică atît în legătură cu indicația chirurgicală a vagotomiei, dar și cu scopul de a analiza eficacitatea unei asemenea intervenții, întrucît hipoglicemia insulinică stimulează secreția gastrică prin intermediul vagului. Se administrează în acest scop, i.v., o cantitate de 0,2 u. insulină/kilocorp, urmărindu-se aciditatea gastrică (la 15 minute) și glicemia (la 30 de minute), timp de 2 ore. Dacă glicemia coboară sub 50 mg% paralel cu creșterea acidității gastrice, vagotomia este incompletă.

Stimularea secreției acide cu histamină se obține „submaximal” prin administrarea s.c. de 0,5—1 mg histamină (Lambling) sau „maximal” prin administrarea de 0,04 mg histamină/kilocorp (Kay). Testul este motivat de faptul că histamina constituie mediatorul chimic al gastrinei pentru stimularea activității secretorii a celulelor parietale. Pentru evitarea unor reacții secundare (grețuri, cefalee, eritem), înainte cu 20 de minute se administrează i.m. o cantitate de 25—50 mg prometazină hidroclorică

(Romergan), care împiedică acțiunea histaminei asupra musculaturii netede și vaselor, dar nu influențează efectul asupra celulelor parietale.

Valorile normale obținute la stimularea „submaximală” cu 0,5 mg histamină sînt următoarele: secreție gastrică 13—150 ml; debit orar de acid 6—18 mEq; concentrația maximă posthistaminică este de 40—60 mEq/l.

Secreția gastrică acidă obținută prin folosirea a 0,04 mg bifosfat de histamină/kilocorp sau 0,025 mg histamină clorhidrică/kilocorp are caracter „maximal”, întrucît este produsă prin activitatea a 80—90% din masa de celule parietale. Secreția orară maximală posthistaminică este de 180—200 ml, cu o concentrație maximă de acid de 60—80 mEq/l, și relevă efortul secretor acid al celulelor parietale în timp de 60 de minute (4 extracții la 15 minute). De aceea volumul secreției acide obținut se exprimă pe oră, fiind diferit (ca valori medii) astfel: la normal, 20 mEq/oră; la ulcerul gastric, 20 mEq/oră; în ulcerul duodenal, 35 mEq/oră; în sindromul Zollinger-Ellison, 45 mEq/oră.

Studiul secreției acide gastrice cu testul maximal la histamină se efectuează, în ulcerul duodenal, mai ales în cazurile cu manifestări clinice atipice sau în formele de boală fără semne directe de ulcer la examenul radiologic. În majoritatea cazurilor secreția acidă astfel stimulată depășește 25—30 mEq/oră și nu este inferioară față de 10 mEq/oră. Întrucît limita superioară a secreției acide maximale la normal poate ajunge pînă la 40 mEq/oră, trebuie precizat că numai o treime din bolnavii cu ulcer duodenal au o secreție acidă superioară acestui debit secretor orar. Nu s-au putut defini relații stabile între valorile acidității gastrice din ulcerul duodenal și evoluția bolii, inclusiv a complicațiilor sale. În schimb, pare frecventă recidiva ulceroasă după vagotomie la bolnavii cu

ulcer duodenal a căror secreție gastrică acidă depășește, la stimulul maximal, 45 mEq/oră.

Sindromul Zollinger-Ellison se caracterizează la testul maximal printr-un volum de secreție acidă foarte apropiat de volumul secreției acide bazale, ceea ce sugerează existența unei stimulări continue pentru masa de celule parietale acido-secretoarii.

Valoarea cea mai importantă a studiului secreției gastrice rezultă din faptul că *anaclohidria*, după excitație maximă cu histamină, infirmă diagnosticul de ulcer gastric și, în prezența unei niște vizibile radiologic, face probabilă existența neoplasmului.

C. *Endoscopia* a beneficiat în mod deosebit de introducerea în practică a gastrofibroscopului și gastrocamerei ce ușurează explorarea directă a esofagului, a stomacului în întregime și a primei porțiuni a duodenului. Ea constituie o valoroasă metodă de diagnostic pentru diferențierea unui ulcer gastric benign de o ulceratie malignă, mai ales atunci când este însoțită de o biopsie dirijată și de studiul citologiei gastrice. La examenul endoscopic ulcerul gastric cronic benign are un aspect rotund sau ovoid, de crater cu marginile netede, regulate și hiperemice, la care aderă pliurile mucoasei orientate radiar. Fundul ulceratiei este acoperit de un depozit fibrinos, albicios, vâscos, greu detașabil prin manevre mecanice. Un ulcer gastric mic, cicatrizat, are un aspect palid și poate fi acoperit de pliurile mucoasei. În schimb, în neoplasmul gastric ulcerat, pierderea de substanță are marginile neregulate și nodulare, cu o bază de implantare largă și anfractuoașă, iar fundul este neregulat, cu zone necrotice și hemoragice. Pliurile mucoasei sînt lipsite de elasticitate în apropierea ulceratiei maligne, de care sînt despărțite printr-o suprafață infiltrată, difuză.

Diagnostic pozitiv. În *diagnosticul ulcerului duodenal* anamneza prezintă o importanță de prim-ordin pentru punerea în evidență, la interogatoriul bolnavului, a manifestărilor dureroase epigastrice, cu ritmicitatea și periodicitatea lor caracteristice.

Diagnosticul pozitiv de ulcer duodenal poate fi întîrziat de aspectul mai puțin caracteristic al durerii în primii ani de evoluție a bolii. Există și o formă de debut direct, printr-una din complicațiile severe ale ulcerului — hemoragia digestivă sau perforația —, care constituie prima manifestare, revelatoare, a bolii, mai ales la tineri, în perioada de frecvență maximă a puseurilor dureroase.

În ceea ce privește valoarea explorărilor de laborator pentru diagnosticul pozitiv al ulcerului duodenal, se remarcă rolul examenului radiologic — care arată semnele directe sau indirecte de ulcer —, precum și al chimismului gastric semnificativ prin curba rapidă sau tardivă ascendentă, dar prelungită.

Pentru *diagnosticul ulcerului gastric* anamneza are o valoare mai scăzută, manifestările clinice fiind mai puțin caracteristice. Formularea diagnosticului rezultă din coroborarea datelor oferite cu examenul radiologic și studiul secreției gastrice și, la nevoie, cu gastroscopia.

Diagnosticul diferențial implică interpretarea corelativă și discriminatorie a durerii epigastrice apărute în diferite circumstanțe patologice.

Manifestările dureroase ale afecțiunilor esofagului distal (ulcerul esofagian inferior și esofagita de reflux) au deseori un aspect asemănător celor din ulcer, calmîndu-se la ingestia de alimente sau alcaline. Dar durerile prezintă un caracter diferit față de cele din ulcer, de arsură retrosternală și sînt accentuate de clinostatism, fiind mai ales nocturne.

Durerile etajului superior abdominal, produse de suferințe ale ficatului, căilor biliare, stomacului și duodenului, pancreasului și colonului, pot fi uneori confundate cu sindromul dureros din ulcerul duodenal, dar condițiile de apariție și evoluție, lipsa ritmicității, examenele paraclinice precizează diagnosticul. Hepatomegalia din insuficiența cardiacă produce o senzație de presiune dureroasă epigastrică, spre deosebire de suferințele colecistice care evoluează cu icter și febră, cu dureri în hipocondrul drept, uneori iradiate epigastric. Dificultățile de diagnostic diferențial ale ulcerului duodenal cu afecțiunile hepatobiliare rezidă în faptul că, adesea, ulcerul evoluează concomitent cu o litiază veziculară sau este asociat unor tulburări de motilitate biliară, fiind chiar descrisă o formă pseudocolecistopatică a ulcerului. Dar suferințele hepatobiliare sînt frecvent însoțite de greață și vărsături, de balonări postprandiale, de dureri cu sediul în hipocondrul drept, colicative și ascendente, care nu se calmează prin alimentație și alcaline, fiind adesea declanșate de prînzuri colecistokinetice. Durerea de origine pancreatică poate avea localizare epigastrică sau paraombilicală, dar iriază posterior și „în bară” către flancul stîng, intensificîndu-se în clinostatism. În unele cazuri de gastrită cronică prezența durerilor epigastrice ritmate de alimentație și cu evoluție periodică realizează un tablou clinic cunoscut ca sindrom „pseudoulceros”, în care confirmarea diagnosticului rezultă din corelarea examenelor radiologice, endoscopice, histopatologice și secretorii. Cancerul gastric poate împrumuta simptomatologia ulcerului gastric, astfel încît afirmarea benignității sau malignității unei ulceratii solicită investigații paraclinice complexe, explorările radiologice și endoscopică cu biopsie dirijată fiind

prioritare. Neoplasmul gastric va fi bănuț atunci cînd este vorba de un bolnav peste 40 de ani, cu alterare progresivă a apetitului și scădere în greutate, la care epigastralgia crește în intensitate, devine din tardivă precoce, apărînd imediat după masă, și nu se calmează la ingestia de alimente sau alcaline; perioada dureroasă se prelungește mult față de durata unui episod acut de ulcer gastric.

În diagnosticul diferențial al ulcerului au fost incluse rareori și alte afecțiuni ce pot prezenta în evoluția lor o simptomatologie asemănătoare celei ulcerose: hernia de hiatus diafragmatic, prolapsul de mucoasă gastrică în duoden, gastrita hipertrofică cu exsudare proteică, polipoza gastrică, granulomul eozinofil, parazitoza digestivă, limfomul, sarcoidoza, bolile Hodgkin, Crohn, fibromul, schwanomul.

Suferințele duodenului sînt mai rar incriminate și anume numai atunci cînd duodenitele, primitive sau secundare unor afecțiuni limitrofe (biliare, hepatice, gastrice), produc manifestări interpretate ca simptome atipice de ulcer. Aceste duodenite maschează sau modifică un tablou clinic ulceros, cînd procesul inflamator al mucoasei duodenale se exteriorizează sub formă de microulceratii difuze diseminate, cu pliuri îngroșate și congestive.

Evoluție și prognostic. Ulcerul gastroduodenal evoluează cronic mai mulți ani cu episoade acute, dureroase, întrerupte de perioade de liniște clinică, ce pot dura de la cîteva săptămîni la cîteva ani. Cu sau fără un tratament medicamentos, chiar în afara aplicării regimului alimentar dietetic, boala poate intra în mod spontan în perioadă de acalmie, după o evoluție activă de cîteva săptămîni. Ulcerul poate fi considerat vindecat dacă perioada de latență durează cel puțin 5 ani. Apariția simptomatologiei după o perioadă

de liniște de 5—10 ani este excepțională. Evoluția bolii timp de 10—15 ani conferă acesteia o rezistență deosebită la tratamentul medical conservator, datorită proceselor cicatriceale extinse, ulcerelor cronice mari, protejate fibros.

Disparația durerii din perioada activă a bolii este interpretată numai ca o vindecare a episodului acut ce nu este totdeauna concomitentă cu dispariția leziunii, la examenul radiologic sau endoscopic. Această neconcordanță este mai frecvent întâlnită în ulcerul gastric, dar și în acest caz nu se remarcă un raport constant între imaginea radiologică și suferințele subiective. Uneori, simptomatologia clinică dispăre, dar leziunile morfologice persistă la examenele de control, cu modificări rezultând din efectul reacțiilor cicatriceale. Din această cauză stingerea sindromului dureros nu echivalează cu vindecarea ulcerului, boala putând reapărea odată cu abandonarea măsurilor terapeutice medicamentoase și dietetice. Destul de frecvent, chiar în absența semnelor de activitate clinică, examenul radiologic poate semnala existența manifestărilor proprii unei stări de iritație gastrică: hipersecreție și hiperperistaltică, spasm parietal prelungit, autoplasică vie a mucoasei.

Prognosticul de viață al bolii este bun, dar este influențat de apariția complicațiilor.

Complicațiile majore ale bolii sînt *hemoragia*, *perforația* și *stenoza cicatriceală*. Ele survin de obicei după o evoluție mai îndelungată, cu excepția hemoragiei și perforației, care pot fi chiar manifestări de debut ale ulcerului.

HEMORAGIA DIGESTIVĂ

Hemoragia digestivă constituie cea mai frecventă complicație a ulcerului, fiind considerată ca un accident

major atunci cînd se exteriorizează sub formă de hematemeză și melenă. Sîngerările mici, „oculte“, deși nu au caracterul dramatic al hemoragiilor masive, nu sînt de neglijat, întrucît pot provoca anemii severe, mai ales în ulcerul gastric.

Hemoragia survine la 10—20 % din bolnavii de ulcer și este determinată de erodarea unei artere (localizările cu mare potențial hemoragic sînt cele angulare, pe curbura mică a stomacului și cele situate pe fața posterioară a bulbului duodenal). Hemoragiile digestive pun numeroase și dificile probleme de diagnostic etiologic, deoarece mai mult de jumătate dintre ele au o altă cauză decît ulcerul. Un bolnav confirmat cu ciroză hepatică poate sîngera datorită unui ulcer destul de frecvent asociat, deși cel mai adesea hemoragia este atribuită rupturii varicelor esofagiene. O anamneză negativă pentru ulcer nu exclude posibilitatea unei hemoragii ulceroase, aceasta putînd constitui simptomul de debut al bolii la 10—15 % din cazuri. De aceea, în fața unei sîngerări digestive, manifestată prin melenă sau la 75 % din cazuri și prin hematemeză, este necesară evocarea principalelor cauze ale hemoragiei digestive superioare: gastrita hemoragică, ruptura varicelor esofagiene, neoplasmul gastric, hernia hiatală, boala Rendu-Osler, eventual tulburări de coagulare produse prin boli discoagulative sau în urma terapiei anticoagulante.

Hemoragia digestivă ulceroasă trebuie, în mod particular, diferențiată de sîngerarea masivă produsă prin dilacerarea esofagului în urma eforturilor violente și repetate de vărsătură din cadrul sindromului Mallory-Weiss.

Hemoragia ulceroasă nu are decît rareori o relație directă, certă, cu un factor declanșator. Uneori, se semnalează anterior sîngerării, un efort excesiv, abuz alimentar sau consum de

alcool. Este posibil ca la apariția accidentului să participe o fragilitate vasculară deosebită sau o agresiune peptică foarte puternică. Hemoragia digestivă este remarcată mai frecvent și cu risc crescut la bolnavii în vîrstă cu ateroscleroză, precum și în cazurile cu ulcer calos, dur și indurat.

Hematemeza semnalează că sediul sîngerării este în amonte de ligamentul Treitz, că hemoragia este puternică și rapidă, forțînd sfincterele. Din această cauză hematemeza se însoțește, la același volum de sînge pierdut, de manifestări clinice mult mai pronunțate decît ale melenei, care poate evolua uneori fără o simptomatologie notabilă. Melena produce adesea, datorită prezenței sîngelui în intestin, accentuarea peristalticii, care conduce la apariția scaunelor frecvente, cu aspect diferit după viteza tranzitului. Tranzitul rapid favorizează emisiunea unui scaun cu sînge roșu, puțin modificat, în timp ce un tranzit lent dă scaunului cunoscutul aspect de păcură, cu miros fad, care nu trebuie confundat cu scaunul negru ce apare după medicația bismutică, terapia marțială orală și unele alimente. Scaunul cu sînge roșu este datorit unei sîngerări localizate în aval de cec, atunci cînd aspirația semnalează absența sîngelui în conținutul stomacului.

Simptomatologia este dominată de pierderea brutală a sîngelui, care determină o hipovolemie cu manifestări diferite: paloare, transpirații, sete, amețeli, palpitații, dispnee, realizînd adesea destul de rapid o stare de șoc mai mult sau mai puțin accentuat. Sincopa este posibilă cînd volumul sîngerării este de 1000—1500 ml. Durerea ulceroasă preexistentă hemoragiei dispăre, iar perioada următoare este caracterizată printr-o stare de liniște clinică. Hemoragia digestivă poate fi urmată, la cîteva zile, de o creștere a ureei serice, de obicei pînă

la 100 mg/100 ml, produsă prin resorbție proteică, dezechilibru electrolitic și o posibilă insuficiență renală tranzitorie hipoxică. Hemoragia digestivă superioară ulceroasă poate prezenta forme variate: masivă, dar unică, medie, dar subințrîntă, mică, dar recidivantă, fiecare repetare a sîngerării agravînd starea generală.

Comparativ cu cele din ulcerul duodenal, hemoragiile din ulcerul gastric sînt mai severe, deoarece leziunea este mai profundă și sîngerează mai abundent.

Prognosticul este de asemenea nefavorabil cînd hemoragia survine la bolnavi peste 50 de ani sau cînd sînt prezente insuficiențe funcționale de organ anterioare (cardiace, pulmonare, hepatice).

Tratamentul hemoragiei digestive superioare de origine ulceroasă se realizează prin cooperare medico-chirurgicală permanentă, urmărindu-se corectarea dezechilibrului hemodinamic, oprirea sîngerării, scăderea acidității și sedarea bolnavului.

Corectarea dezechilibrului hemodinamic reprezentat de șocul hipovolemic implică transfuzia imediată de sînge pînă la un volum apropiat celui pierdut, în funcție de valorile presiunii arteriale și frecvența pulsului. În lipsa sîngelui sau în cazul marilor pierderi, pentru reechilibrare hidroelectrolitică se administrează soluții glucozate și clorurate izotonice, soluții macromoleculare (Dextran 70; Dextran 40), plasmă, albumină umană sau soluție hidrolizată de gelatină (Marisang). Cînd echilibrul hemodinamic se menține fragil, anemia se accentuează și hematocritul scade — în ciuda cantităților mari de sînge și soluții transfuzate —, este posibilă persistența sîngerării, fapt pentru care intervenția chirurgicală devine oportună.

Pentru limitarea sîngerării și combaterea acidității se aspiră conținutul

gastric și se introduce, cu picătura, lapte sau lapte cu ceai, reci (de la gheață), precum și soluții alcaline, pe întreaga perioadă a sîngerării. Aspirația elimină sîngele iritant din stomac și permite controlul evoluției hemoragiei. Ea este întreruptă odată cu oprirea sîngerării, dar alcalinizarea se continuă, fără medicație anticolinergică (determină tahicardie și reduce motilității intestinale).

Hemoragia digestivă impune instituirea de urgență a repausului la pat. Dieta se ameliorează în zilele următoare cu o alimentație alcătuită din lapte amestecat cu frișcă și ouă, căreia i se asociază medicația antiacidă, diversificîndu-se apoi treptat. Se poate administra trombină uscată pe cale orală (dizolvată în apă cu gheață) în cantități mici și repetate, ca hemostatic local, adrenocromsemicarbazonă (Adrenostazin) în cantitate de 1,5—4,5 mg/zi i.v. în perfuzie, hemocoagulază (Venostat) s.c. sau i.v. în doză de 3—5 u./zi, etamsylat (Dicynone) i.m. sau i.v., în doze de 1 000—1 500 mg. Oxigenoterapia este folosită în cazurile cu afecțiuni pulmonare cronice și la cei în vîrstă.

Intervenția chirurgicală este necesară cînd sîngerarea este masivă, cataclismică și amenință viața bolnavului sau cînd hemoragia persistă, dovadă fiind nevoia în continuare de sînge (peste 750 ml) în primele 1—2 zile după acoperirea pierderilor. Pentru cura chirurgicală se practică mai frecvent gastrectomia subtotală sau vagotomia cu piloroplastie, cu ligatura vaselor și excizia ulcerului. Hemoragia digestivă superioară de origine ulceroasă este controlată, prin intervenția chirurgicală, pînă la 97% din cazuri.

PERFORAȚIA ULCEROASĂ

Perforația este o complicație ce rezultă din pătrunderea procesului ulceros prin toate straturile peretelui

stomacului și care evoluează fie liber în cavitatea peritoneală (perforație liberă), fie se limitează spontan (perforație acoperită) sau prin intervenție chirurgicală. Survine cu o frecvență egală morbidității generale a bolii (10%), fiind în 10—15% din cazuri manifestarea de debut a ulcerului. În marea majoritate a cazurilor (90%) perforază localizarea pe peretele anterior al bulbului duodenal. Evoluția severă este caracteristică nu numai ulcerelor situate pe fața anterioară, ci și celor acute datorită rapidității dezvoltării lor, care nu permite limitarea perforației de către structurile vecine leziunii.

Simptomatologia clinică a perforației libere în cavitatea peritoneală este dramatică, cu durere de o deosebită violență (lancinantă), instalată brusc, localizată epigastric sau în hipocondrul drept, iradiată ascendent spre umăr sau precordial și accentuată de mișcări și vărsături. Bolnavul stă nemîșcat în poziție antalgică, cu coapsele flectate pe abdomen, este palid și acoperit de transpirații reci, pulsul la început este bradicardic, iar apoi tahicardic, tensiunea arterială prăbușită. După o evoluție de cîteva ore, semnele stării de șoc se ameliorează. La examenul obiectiv abdomenul este liniștit, zgomotele intestinale dispar, zona supraombilicală este escavată, iar musculatura peretelui abdominal puternic contractată, încă de la începutul accidentului. Contractura abdominală este semnul obiectiv caracteristic din prima perioadă a perforației. Perforația poate prezenta aspecte clinice moderate (fără șoc, dureri atenuate, contractură abdominală discretă și limitată) atunci cînd leziunea este lent progresivă, permițînd formarea unei reacții pastice peritoneale de protecție. Organizarea fibroasă de vecinătate, cu participarea epiploonului, peritoneului și organelor limitrofe, care realizează „acoperirea” perforației,

poate limita, uneori definitiv, evoluția procesului. În rare cazuri poate genera peritonite localizate ce pot abceda: abcese perigastrice, periduodenale, cu localizare subhepatică sau cu propagare în regiunea subfrenică. Colecția supurată poate fi în mod excepțional intraviscerală (în colon, coledoc, vezicula biliară, pancreas, ficat, splină), după ce în prealabil a stabilit aderențe.

Diagnosticul pozitiv al perforației îl confirmă semnele clinice și radiologice, datorite prezenței aerului liber în cavitatea peritoneală. La examenul clinic, în decubit dorsal, matitatea prehepatică dispare. Radiologic se constată apariția unei imagini aerice semilunare subdiafragmatic.

Evoluția perforației este imprevizibilă. Perforația liberă în cavitatea peritoneală poate evolua în doi timpi (perforație acoperită, urmată după o perioadă de liniște de peritonită acută) sau în trei timpi (perforație acoperită, urmată de abces deschis ulterior în cavitatea peritoneală). Ulcerele vechi, caldase, perforate evoluează cel mai adesea către o peritonită închistată. Mortalitatea este între 10 și 20%, fiind în primele ore sub 10%, la 12 ore până la 50%, iar după aceea prognosticul devine infaust absolut datorită peritonitei generalizate.

Tratamentul medical este indicat în situațiile în care intervenția chirurgicală nu este executabilă tehnic, precum și în cazul unei evoluții inițiale ce sugerează închistarea sau acoperirea perforației. În aceste împrejurări conținutul gastric este aspirat continuu prin sondă, paralel cu aplicarea antibioterapiei și administrarea sub formă de perfuzie a soluțiilor glucozate și clorurosodice, la un volum care să păstreze condițiile hemodinamice și diureza cât mai aproape de normal. Evoluția severă a perforației, sub tratament medical, impune de urgență indicația operatorie.

Tratamentul chirurgical al perforației, în toate cazurile în primele 6 ore, este motivat atât de evoluția imprevizibilă a unor ulcere perforate înșelătoare, care mimează la început o tendință spre ameliorare, cât și de reducerea semnificativă a mortalității și complicațiilor, atunci când intervenția operatorie se practică de urgență. De obicei se efectuează închiderea ulcerului, căreia i se asociază, când starea generală permite, rezecția gastrică sau vagotomia cu piloroplastie.

Ulcerul penetrant modifică principalele manifestări clinice ale bolii, în sensul că durerea își pierde ritmul și periodicitatea caracteristice, iar iradierea este ascendentă către torace, posterior către coloana vertebrală sau „în bară”, atestând reacția pancreatică. Semnele radiologice de penetrație sînt reprezentate de fixitatea nișei sub compresune, proeminența mare de contur neregulat delimitată, durerea vie la palpare sub ecran. Tratamentul ulcerului penetrant nu poate fi decît chirurgical.

STENOZELE ULCEROASE

După localizare, stenozele ulceroase sînt pilorice, mediogastrice, cardiale.

STENOZA PILORICĂ

Este o complicație care survine cu precădere în localizarea duodenală a bolii și mai rar în cea prepilorică, la aproximativ 5—10% din totalitatea cazurilor. Obstacolul stenozant este produs de factori reversibili — congestie, edem și spasm, —, ca și de procese ireversibile — reacția fibroasă. În perioada de compensare a stenozei, evacuarea conținutului gastric se realizează prin accentuarea peristaltismului stomacal. Persistența obstacolului piloric și inflamația di-

fuză a mucoasei favorizează distensia progresivă a segmentului antral și apoi a întregului stomac, cu alungirea neconcordantă a fibrelor musculare față de eficiența lor contractilă, generând disfuncția motorie ce conduce, în final, la insuficiența evacuatorie gastrică.

Diagnosticul insuficienței cronice de evacuare a stomacului include o simptomatologie instalată insidios, care se desfășoară paralel cu gradul distensiei gastrice. Senzația de greutate, de plenitudine și balonare epigastrică postprandială este constantă și progresivă, asociindu-se adesea anorexiei însoțite de greață. Ulterior se dezvoltă un sindrom de distensie dureroasă a întregului etaj superior abdominal, care durează din momentul ingerării alimentelor până la eliminarea conținutului gastric. Vărsăturile constituie o manifestare obișnuită care ușurează bolnavul, survin spontan sau sînt provocate pentru a îndepărta starea de tensiune abdominală, de obicei o dată pe zi, în funcție de gradul stenozei, fiind cu atît mai severe, cu cît insuficiența evacuatoare este mai pronunțată. La examenul obiectiv clinic este prezent clapotajul gastric *à jeun* și, cîteodată, ondulațiile peristaltice ale peretelui abdominal, pe fondul semnelor generale de deshidratare și scădere în greutate. Insuficiența gastrică se poate aprecia prin evacuarea cu sonda a conținutului gastric de stază, la un volum minim de 300 ml, tulbure, cu resturi alimentare de la masa precedentă. Examenul radiologic confirmă diagnosticul clinic de stenoză pilorică, semnalînd, încă de la început, hiperperistaltismul gastric cu perioade alternante de efort și repaus, dilatația prepilorică urmată de distensia întregului stomac, căderea bariului sub formă de „fulgi de zăpadă” datorită volumului mare al lichidului de hipersecreție.

Formele clinice ale stenozei pilorice au fost descrise ca *fruste*, *ușoare* și *avansate*.

Forma frustă se referă la stenoza largă, cu vărsături rare și necaracteristice (care nu calmează bolnavul), fără lichid de stază, cu dilatație progresivă prepilorică și hiperperistaltism gastric.

Forma ușoară se prezintă ca o stază gastrică alcătuită din mai mult de 100 ml, care cuprinde particule din alimentele ingerate în ajun, cu o peristaltică rapidă și energică, alterînd cu perioadă de repaus și cu o dilatație localizată inițial antral, iar apoi la polul inferior și corpul gastric.

Forma avansată este dominată de sindromul dureros epigastric postprandial, cu vărsături abundente, zilnice și ușurătoare ce conțin alimentele mesei precedente și lichidul de hipersecreție; este prezentă sucusiunea gastrică și apare inconstant peristaltismul abdominal; se evidențiază, radiologic, semnul „fulgilor de zăpadă”, iar stomacul este global dilatat și aton; bolnavul slăbește rapid și apar tulburări grave ale echilibrului hidroionic.

Tratamentul medical al stenozei pilorice se realizează în condiții de spitalizare, pentru a corecta tulburările metabolismului apei și electroliților și a reduce edemul mucoasei. Tratamentul dezechilibrului hidro-electrolitic privește, în principal, administrarea, sub formă de perfuzie sistematică, a soluțiilor izotonice de clorură de sodiu și glucoză cu un volum corespunzător și pentru o perioadă necesară obținerii și păstrării unei diureze normale, cu urini alcaline. Se urmărește, de asemenea, stabilizarea, la valori normale, a pulsului și tensiunii arteriale, iar apoi se corectează deficitul de potasiu.

Reducerea stenozei pilorice funcționale produsă prin edem, infiltrație

inflamatorie și spasm se rezolvă relativ rapid prin aspirația conținutului gastric, spălături cu soluții alcaline sau glucozate și alcalinizare controlată (soluție Bourget, pulberi antiacide). În mod obișnuit, după aproximativ 10—15 zile de tratament, fenomenele clinice de stenoză pilorică funcțională se remit.

Stenoza ulceroasă piloroduodenală organică impune *intervenția chirurgicală*.

STENOZA MEDIOGASTRICĂ

Stenoza mediogastrică este determinată de ulcerul retractil fibros al micii curburi care formează stomacul bilocular, caracterizat clinic prin dureri epigastrice însoțite de vărsături alimentare precoce (nu tardive, ca în stenoza pilorică). Stomacul bilocular organic trebuie diferențiat de cel funcțional, întâlnit mai ales în aerogastria blocată sau produs prin spasm al mării curburi ce poate surveni în ulcerul localizat pe mica curbura. Examenul radiologic evidențiază rar existența a două segmente gastrice, separate printr-un canal mai mult sau mai puțin strîmtorat: cel superior, destins și cu lichid de stază, cel inferior redus și cu resturi alimentare.

STENOZA CARDIEI

Este excepțională, datorîndu-se localizării juxtacardiale a ulcerului gastric.

Simptomatologia este de tip esofagian: disfagie, durere retrosternală și epigastrică precoce. Deseori la instalarea stenozei participă un factor funcțional reprezentat de spasmul cardial.

Diagnosticul etiologic al stenozei de cardia cuprinde localizarea neoplasmului în segmentul distal al esofagului.

Profilaxia ulcerului gastroduodenal. *Profilaxia bolii și a*

recidivelor se referă la totalitatea mijloacelor și metodelor folosite pentru a împiedica apariția bolii, a limita extinderea sa și a îndepărta sau împiedica recidiva. Acțiunile de prevenire — primare și secundare — vizează cu precădere factorii de risc, patogenici și fiziopatologici implicați în instalarea și dezvoltarea ulcerului gastroduodenal.

Obiectivul principal al profilaxiei îl constituie aplicarea mijloacelor necesare de prevenire, care să se adreseze cu precădere bolnavilor cu potențial ulceros. Devin astfel de o importanță primordială depistarea și dispensarizarea acestora, atât pentru un control periodic activ, cât și pentru instituirea măsurilor igienodietetice și medicamentoase corespunzătoare. Între acestea un grup aparte este destinat indivizilor din familii de ulceroși, mai ales bărbați, celor cu grupa 0 și nesecretori, cu ereditate familială bilaterală. În aceste cazuri vor fi eliminați unii factori favorizanți exogeni, ca tutunul și cafeaua, viața neregulată și alimentația dezordonată, promovîndu-se un regim echilibrat de muncă, cu mese la ore regulate, odihnă suficientă și viață ordonată. O alimentație corespunzătoare caloric, care cuprinde proporțional principiile alimentare esențiale, în special proteine de calitate superioară, hidrocarbonate și eventual grăsimi emulsionate, repartizată în mai multe prize de-a lungul zilei, poate constitui o măsură profilactică eficientă. De asemenea alimentația trebuie să cuprindă într-o cantitate necesară unele vitamine, a căror carență a fost incriminată în apariția ulcerului gastroduodenal (vitaminele A, C și E). Fumatul și băuturile alcoolice trebuie interzise de principiu acolo unde acționează factori de mediu ulcerogeni sau cînd sînt identificați factori genetici.

O măsură profilactică importantă pentru prevenirea recidivelor și apa-

riției unor complicații severe (hemoragia și perforația), pentru reactivarea unor ulcere vechi, considerate stinse, o reprezintă evitarea administrării unor substanțe medicamentoase cunoscute pentru capacitatea lor de a produce leziuni ulcerative gastrice (acidul acetilsalicilic, cincofenul, fenilbutazona, reserpina, beta-blocanțele, colchicina, indometacina, tolbutamida, cofeina). Atunci când este absolut indicată folosirea acestor substanțe, ele vor fi administrate controlat, concomitent cu medicația antiacidă. Un aspect deosebit are, de asemenea, profilaxia bolii și a recidivelor sale la cazurile cu trecut ulceros, căroră le este absolut indicată terapia cu glucocorticoizi, demonstrată fiind apariția ulcerului când dozele administrate depășesc cantitățile fiziologice. Posibilitatea apariției unor leziuni ulceroase multiple, cu mare potențial hemoragic, ca și reactivarea unor ulcere latente preexistente reclamă folosirea paralelă a substanțelor antiacide insolubile, cu acțiune locală, care neutralizează prin contact chimic direct acidul clorhidric din stomac.

Profilaxia recidivelor ulceroase constituie o acțiune metafilactică, multe așa-numite recidive fiind de fapt recrudescențe ale perioadei active precedente, când acalmia este de durată foarte scurtă. Atunci când episoadele active survin cu oarecare periodicitate sezonieră (primăvara și toamna), aplicarea unor măsuri de profilaxie — atât alimentară (se interzic alimentele care, prin consistență, volum, temperatură, concentrație sau structură chimică, stimulează secreția gastrică acidă), cât și medicamentoasă (administrarea medicației antiacide) —, și reglementarea programului de masă și odihnă, de evitare a stărilor de încordare psihică se dovedesc foarte eficiente.

Profilaxia complicațiilor rezultă din aplicarea oportună

și corectă a tratamentului complex al bolii, privind repausul și regimul alimentar dietetic, terapia medicamentoasă patogenică și simptomatică, mijloacele fizice și hidro-minerale, pentru o perioadă de timp suficientă și cu participarea cooperantă a bolnavului.

Tratamentul chirurgical poate reprezenta adesea o măsură eficientă de profilaxie a complicațiilor, îndeosebi în ceea ce privește hemoragiile digestive superioare ulceroase, perforația și stenozele, condiționată de precocitatea indicației operatorii și tehnica de intervenție adoptată.

Tratamentul ulcerului gastroduodenal. În ulcerul gastroduodenal necomplicat tratamentul de fond este realizat prin mijloace igienodietetice, medicale, intervenția chirurgicală fiind de obicei rezervată ulcerului complicat, iar în cazuri cu indicații bine definite, și ulcerului necomplicat.

Repausul și regimul alimentar în ulcerul gastroduodenal. *Repausul* la pat constituie o măsură terapeutică obligatorie în perioada episodului acut hiperalgic al ulcerului, întrucât acționează favorabil atât asupra durerii, cât și a evoluției bolii, ameliorând curând după instituirea sa tulburările caracteristice fazei active. Eficiența sa este cu atât mai evidentă, cu cât poziția de decubit este mai îndelung păstrată în cursul zilei. Repausul este variabil ca durată, de obicei 1—2 săptămâni.

Instituirea repausului la pat și aplicarea regimului alimentar dietetic conduc, numai după câteva zile, la dispariția durerii și ameliorarea evidentă a evoluției — uneori în ciuda volumului secreției gastrice acide, care continuă să rămână ridicat.

Regimul alimentar nu mai este considerat în prezent un factor terapeutic fundamental în terapia complexă a ulcerului gastroduodenal. Tradițional, el se bazează pe adminis-

trarea repetată, la intervale regulate (4—6 ori de zi), a unor alimente care, neutralizează hipersecreția gastrică acidă, reduc efortul secretomotor al stomacului, stimulează factorii de apărare a mucoasei și activează procesele de reparare a leziunii. Masa trebuie servită într-o ambianță plăcută, liniștită, iar masticția trebuie să fie suficientă (corectarea danturii); nu se citește, nu se vorbește agitat și nu se bea apă în timpul mesei.

La stabilirea regimului trebuie avută în vedere eliminarea completă a alimentelor care stimulează secreția acidă gastrică (bulionul de carne și toate preparatele cu extracte de carne, condimentele, conservele, grăsimile prăjite, alcoolul, cafeaua, ciocolata, dulciurile concentrate), care împiedică evacuarea stomacului (mîncărurile foarte grase, prăjite în grăsimi, carnea grasă, legumele uscate și zarzavaturile tari sau bogate în celuloză, fructele crude, cantitățile mari de alimente) sau care pot constitui „insulte” mecanice sau termice asupra mucoasei (alimente dure, mîncăruri prea calde sau prea reci). Sînt de asemenea interzise laptele acidulat, brînzeturile fermentate, maioneza, peștele gras, slănina, pîinea neagră.

În funcție de momentele de evoluție a episodului acut de ulcer, alimentația va fi diferențiată. În primele zile ale perioadei active este bine ca bolnavul să primească în principal lapte (200 ml la 2—4 ore ziua și la 4—6 ore noaptea). Laptele neecremat, aliment complet, dispune de o mare capacitate neutralizantă a acidității gastrice și inhibă, în același timp, secreția gastrică prin bogăția sa în grăsimi emulsionate. Evacuarea sa gastrică rapidă poate fi încetinită prin adăugarea de frișcă emulsionată sau de ou crud. Intoleranța față de lapte (deficit intestinal de lactază, care transformă lactoza în galactoză și glucoză) se corectează parțial prin

diluarea laptelui cu ceai sau prin adăugarea de carbonat de calciu (10—15 g la 200 ml lapte), sau prin înlocuirea lui cu brînză de vaci, smîntînă, ouă fierte.

Între perioadele de alimentație se dau prafuri alcaline. Administrarea laptelui din oră în oră, cu o linguriță de alcaline între mese, și aspirația gastrică nocturnă constituie regimul Sippy. Alimentația cu lapte și alcaline se păstrează 4—5 zile și apoi se îmbogățește progresiv.

În perioada următoare se adaugă treptat orez, mucilagii, griș, fulgi de ovăz, fidea, arpacaș, tăiței, piure de legume, puțin untdelemn, biscuiți, supe de legume cu cereale și făinoase. Acest regim se păstrează 7—10 zile.

În ultima etapă a perioadei dure-roase regimul cuprinde în plus porții dietetice din carne de pește, supe de cereale, paste, pîine albă uscată, cartofi piure, făinoase fierte, supe de zarzavat, prăjituri de casă. Sînt permise proteinele din lapte (brînză de vaci, urdă, caș), puțin unt, ouăle fierte sau ochiuri în apă, cîrnurile albe (rasol sau grătar).

Perioada de acalmie a ulcerului gastroduodenal nu impune instituirea unui regim alimentar sever, dar trebuie să țină seama de toleranța personală a bolnavului față de unele alimente și, în mod deosebit, de episoadele de recrudescență a bolii.

Tratamentul medicamentos patogenic și fiziopatologic în ulcerul gastroduodenal se referă la substanțele medicamentoase folosite pentru combaterea factorilor de agresiune asupra mucoasei, pentru stimularea factorilor de apărare a mucoasei gastrice, cît și pentru limitarea efectului factorilor declanșanți-predispozanți ai bolii.

Combaterea principalilor factori de agresiune implicați în apariția și evoluția ulcerului gastroduodenal se referă la mijloacele medicamentoase

utilizate atât în vederea combaterii acidității secreției gastrice, cât și a acțiunii proteolitice a pepsinei asupra mucoasei gastrice.

Neutralizarea acidității conținutului gastric urmărește creșterea pH-ului secreției de la valorile acide normale (1,2—2,4) către cele alcaline (6—8), la care pepsinogenul este degradat ireversibil (devine inactiv la pH-ul 3,5), fapt ce împiedică acțiunea proteolitică a pepsinei, favorizează dezvoltarea țesutului de granulație de la nivelul leziunii și ameliorează durerea. Neutralizarea secreției acide a stomacului se obține prin folosirea „medicației antiacide”, care cuprinde, izolat sau combinate, un mare grup de substanțe dotate cu capacitatea de a tampona prin reacții chimice directe acidul clorhidric (neutralizanti chimici) sau de a-l inactiva prin adsorbție (adsorbanti fizici).

Pentru o largă utilizare practică, aceste preparate trebuie să dispună de o serie de calități, între care un gust plăcut, să fie insolubile și neiritante, să nu producă modificări ale echilibrului mineral și acido-bazic al organismului, să nu alcalinizeze urina, să nu producă tulburări ale tranzitului intestinal, să poată fi ușor folosite și să fie larg accesibile din punct de vedere economic.

Ritmicitatea administrării și dozele medicației sînt dependente de volumul și timpul de evacuare gastrică a secreției acide, cât și de capacitatea acțiunii neutralizante a substanței, de promptitudinea și durata acesteia. În mod obișnuit timpul de înjumătățire al conținutului gastric este de 20—30 de minute; preparatele antiacide trebuie luate la o oră interval sau chiar la mai puțin timp, astfel fiind necesare cantități mai mici de substanță, iar aciditatea gastrică este anulată la aproximativ 90% din bolnavii cu ulcer.

Substanțele care compun medicația antiacidă se împart în două mari

grupe: substanțe antiacide insolubile și substanțe antiacide solubile.

a) *Substanțele antiacide insolubile* se caracterizează prin aceea că nu se absorb și deci nu au efecte alcalinizante sistemice. Acțiunea neutralizantă se dezvoltă fie direct — prin reacții chimice cu acidul clorhidric și formarea unor compuși neutri —, fie prin adsorbția acidului. Din grupul substanțelor antiacide insolubile fac parte derivații de magneziu, de aluminiu și de calciu.

— *Derivații de magneziu* cei mai folosiți sînt: oxidul de magneziu, carbonatul de magneziu, trisilicatul de magneziu, hidroxidul de magneziu și peroxidul de magneziu.

Oxidul de magneziu (*magnesia usta*, *magnesia calcinată*) este substanța dotată cu cea mai eficientă capacitate antiacidă, 1 g neutralizînd 500 mEq acid clorhidric (de aproximativ 10 ori mai activă decît carbonatul de calciu), fiind și cea mai frecvent prescrisă în tratamentul ulcerului.

Insolubil și neresorbabil, oxidul de magneziu nu are o acțiune promptă, imediată, dar dezvoltă o putere neutralizantă mai îndelungată, fără să producă tulburări de absorbție a ionilor prin mucoasa gastrointestinală. În stomac se combină cu acidul clorhidric și formează clorura de magneziu, care, la rîndul ei, se transformă în carbonat de magneziu insolubil, prin combinare cu sărurile alcaline din suc intestinal, compus care se elimină prin fecale. A fost descrisă și posibilitatea resorbției (pînă la 5—10%) după administrări prelungite și în doze mari ale oxidului de magneziu (mai ales cu lactoză în părți egale, pentru combaterea constipației cronice), în prezența unor leziuni iritativ-inflamatorii ale mucoasei sau cînd există deficit de bicarbonați în secreția intestinală. Insuficiența renală cronică favorizează instalarea hipermag-

neziemiei, care poate evolua cu hipotensiune arterială. Oxidul de magneziu are un efect laxativ, corectînd acțiunea constipantă a altor preparate, și de aceea se asociază sărurilor insolubile de calciu, sumînd efectul antiacid al celor două substanțe. Doza obișnuită folosită este de 3—5 g/zi. La prescrierea substanței trebuie reamintit că volumul său este superior — la aceeași greutate — altor preparate antiacide, printre care și carbonatul de calciu.

Trisilicatul, hidroxidul și peroxidul de magneziu dezvoltă un efect antiacid mai redus și mai puțin prompt, dar mai îndelungat, egal practic cu cel al digestiei (1 g trisilicat de magneziu neutralizează 150 mEq HCl). Pentru hidroxidul și trisilicatul de magneziu sînt descrise proprietăți adsorbante ce interesează îndeosebi alcalozii, inclusiv anticolinergicele. Calitatea adsorbantă aparține acidului salicilic, rezultat secundar al combinării derivaților de magneziu cu acidul clorhidric, care acționează de asemenea ca neutralizant prin fixarea acidului clorhidric rămas liber în combinația chimică precedentă.

Cele mai folosite preparate antiacide tipizate românești cu derivați de magneziu sînt: Peromag-Magnoxid^R (comprimate de 500 mg peroxid de magneziu), în doză de 0,5—3 g/zi, repartizată în 3 prize la 1/2 oră după masă; Trisilicalm^R (comprimate de 500 mg trisilicat de magneziu), în doză de 1,5—3 g/zi, repartizată în 3—4 prize, la 1 și 2 ore după masă; Calmogastrin^R (pulbere conținînd 25 g oxid de magneziu, 25 g cărbune medicinal și 250 mg pulbere din foi de beladonă), în doză de 1/2—1 linguriță de 3—4 ori/zi, la 1 oră după mesele principale.

— *Derivații de aluminiu* cei mai folosiți pentru efectul lor antiacid sînt hidroxidul de aluminiu, fosfatul de alu-

miniu și mai puțin glicinatul de aluminiu.

Hidroxidul de aluminiu (Alucol) dispune de o capacitate neutralizantă puternică, este astringent și demulgent. Acțiunea intragastrică a substanței constă în formarea, prin contactul cu acidul clorhidric, a clorurii de aluminiu, care se combină în continuare cu sărurile alcaline din intestin, determinînd apariția fosfatului de aluminiu, compus bazic insolubil. Combinarea energetică și stabilă a ionului de aluminiu cu fosforul conduce la formarea unui compus coloidal neabsorbabil prin mucoasa intestinală. Tulburările clinice și bioumorale produse de reducerea severă a absorbției fosfaților în urma tratamentelor intense și îndelungate cu derivați de aluminiu trebuie avute în vedere mai ales în rahitism și osteomalacie, hiperparatiroidie și diabetul zaharat. Preparatul reduce în mod similar absorbția aminoacizilor, acidului ascorbic și glucozei, dar în proporție mai redusă și fără consecințe clinico-biologice importante. Reține atenția, datorită consecințelor practice, reducerea absorbției intestinale a tetraciclinelor în timpul tratamentului cu săruri de aluminiu, ceea ce impune înlocuirea acestora, la nevoie, cu alte antiacide. Derivații de aluminiu încetinesc tranzitul intestinal, acțiune ce poate fi înlăturată prin asocierea compușilor de magneziu, cunoscuți prin efectul lor laxativ. Uneori, efectul astringent al preparatului produce manifestările clinice de intoleranță, exprimate prin grețuri, vărsături și constipație rebelă, care dispar imediat după oprirea administrării. Nu se recomandă folosirea exclusivă a substanței în ulcerul cu stază gastrică pronunțată și nici în caz de hemoragii digestive.

Preparatele antiacide tipizate românești conținînd derivați de aluminiu mai frecvent utilizați sînt: Calmogastrin^R (comprimate cu 750 mg hidro-

xid de aluminiu și 5 mg extract uscat de beladonă) în doză de 1—6 comprimate/zi, repartizate în 3—4 prize, la 1 oră după mesele principale; Ulcomplex^R (comprimate cu 200 mg hidroxid de aluminiu, 200 mg meprobramat și 10 mg butilscolamină), în doză de 1—3 comprimate de 3—4 ori/zi; Galogel^R (suspensie cu 5,6 g oxid de aluminiu, 2,8 g *magnesia usta*, 2,8 g anestezină, 1,4 g calciu gluconic, 40 mg Nipagin, 100 ml Nipasol, 700 mg zaharină în soluție cu ulei de mentă, alcool și apă distilată ad 140 ml), în doză de 3—6 lingurițe la 2—3 ore interval.

— *Sărurile de calciu* sînt neutralizante locale foarte active, deși în doze crescute și după tratamente îndelungate pot produce creșterea secreției acide a stomacului prin stimularea eliberării gastrinei datorită hipercalemiei produse de absorbția calciului. Cei mai folosiți derivați sînt carbonatul, hidroxidul și fosfatul de calciu (mai ales tribazic).

Carbonatul de calciu (creta preparată) este foarte mult folosit ca antiacid. În stomac formează, în combinație cu acidul clorhidric, clorură de calciu solubilă, care în intestin se reface, în prezența bicarbonatului de sodiu, în carbonat de calciu insolubil și neasimilabil, astfel încît absorbția nu depășește 10—15% din dozele curent administrate. Bioxidul de carbon rezultat din combinația chimică intragastrică este evacuat prin respirație, iar clorura de sodiu produsă în intestin este absorbită. Carbonatul de calciu se elimină pe cale digestivă, fiind precipitat în intestin sub formă de concrețiuni calcare. Are un efect constipant ce poate fi prevenit prin asocierea sau administrarea intermitentă a unui alcalinizant din grupul derivaților de magneziu. În funcție de prevalența diareei sau a constipației se corectează dozele de carbonat de calciu și cele de săruri de magneziu, astfel încît să se înlăture efectele secundare nedorite ale celor

două substanțe. După 3—4 zile se urmărește efectul amestecului alcalin asupra tranzitului intestinal, crescînd cantitatea de carbonat de calciu în caz de diaree și cea de săruri de magneziu în prezența constipației. Este recomandabilă folosirea carbonatului de calciu în asociere cu alte antiacide (de exemplu, oxid de magneziu), pentru a nu depăși 1—2 g/priză. Administrat în aceste doze din oră în oră, carbonatul de calciu menține pH-ul gastric la valori de aproximativ 4—6.

Dintre preparatele alcaline tipizate care conțin carbonat de calciu cel mai folosit este Dicarbocalm^R-ul (comprimate cu 489 mg carbonat de calciu, 11 mg carbonat de magneziu și 6 mg trisilicat de magneziu), în doză de 1—2 comprimate, de 3—4 ori/zi, la 1 oră după masă.

b) *Substanțele antiacide solubile* au și o acțiune alcalinizantă generală ce derivă din absorbția digestivă foarte bună, care poate determina modificarea valorilor pH-ului sanguin și implică intervenția mecanismelor de compensare renală pentru controlul echilibrului acido-bazic. Din această grupă de substanțe face parte bicarbonatul de sodiu.

Bicarbonatul de sodiu este un neutralizant gastric chimic, prompt și puternic, folosit de multă vreme. În contact cu acidul clorhidric formează bioxid de carbon, clorură de sodiu și apă. Acțiunea neutralizantă asupra acidității sucului gastric devine eficientă la doze de 0,5—1 g pentru o priză, putîndu-se repeta la intervale scurte. În aceste condiții proteinele alimentare trec prin stomac, fără a fi supuse acțiunii clorhidropeptice, producînd perturbări în procesul de digestie intestinală prin insuficiența lor prelucrare gastrică. Pe de altă parte, alcalinizarea promptă produsă de bicarbonatul de sodiu induce, în mod secundar, hipersecreția gastrică acidă ca urmare a eliberării antrale de gas-

trină, prin creșterea pronunțată și prelungită a pH-ului conținutului gastric.

Din această cauză cerința de neutralizare prin administrarea bicarbonatului crește, conducând la instalarea unui cerc vicios ce produce tulburări ale secreției de acid clorhidric, cât și alterări ale echilibrului acido-bazic. Aceste fapte contraindică folosirea bicarbonatului de sodiu în terapia ulcerului.

★

Preparatul tipizat de bicarbonat de sodiu se prezintă sub formă de comprimate (495 mg substanță activă) sau granule (o linguriță — menzură cu 1 g substanță).

Posologia și complicațiile medicației antiacide. Neutralizarea secreției acide gastrice prin folosirea medicației antiacide este astăzi larg folosită în tratamentul ulcerului gastroduodenal, utilizându-se în acest scop diferite formule de preparate alcaline care combină în proporții variate sărurile de magneziu, calciu și aluminiu și cărora li se asociază, uneori, bicarbonatul de sodiu. Au fost elaborate numeroase preparate tipizate ușor de administrat și larg accesibile, care corectează hiperaciditatea gastrică, fiind în general lipsite de efecte secundare semnificative.

Majoritatea preparatelor cu efecte puternic antiacide conțin *magnesia usta* (oxidul de magneziu, magnezia calcinată) și carbonat de calciu (cretă preparată) într-o proporție egală sau în funcție de caracterul tranzitului intestinal, la care se adaugă hidroxidul de aluminiu coloidal (alucol) sau *bolus alba* (caolin, silicat de aluminiu hidratat), la un volum reprezentat de suma celorlalte două substanțe. Introducerea în această formulă a bicarbonatului de sodiu, precum și a compușilor anticolinergici se apreciază de la caz la caz. Administrarea alcalinelor se face în momentul când aciditatea gastrică devine maximă sau când neutralizarea secreției produse de alimente a

încetat. De aceea ele se recomandă de obicei la 1/2—1 oră după masă în ulcerul gastric și la 2—3 ore în ulcerul duodenal repetat, între mese în caz de aciditate excesivă și dureri puternice, în perioada foamei dureroase sau în timpul nopții.

Complicațiile tratamentului medicamentos antiacid survin după o utilizare îndelungată, în doze crescute a alcalinelor și sînt diferite în funcție de tipizatele folosite. Constipația se produce datorită excesului de carbonat de calciu, care poate conduce, în foarte rare cazuri, la formarea unui fecalom cu manifestări de ocluzie intestinală. Alcaloza — consecință a administrării îndelungate a bicarbonatului de sodiu — se manifestă clinic prin inapetență și astenie, uneori chiar prin fenomene de tetanie. Calcinoza renală (nephrocalcinosis și litiaza renală calcică), ca și calcifierile corneene pot surveni rareori după tratamente îndelungate și intensive cu compuși de calciu asociați ingestiei de lapte, de asemenea bogat în calciu. *Sindromul Burnett* (sindromul lapte-alcaline) este întâlnit destul de rar, cu precădere la vîrstnici cu ateroscleroză sau la tineri cu hiperparatiroidism latent, după tratamente îndelungate, de ani de zile, cu lapte și alcaline solubile (bicarbonat de sodiu). În acest sindrom sînt prezente semnele de alcaloză (slăbiciune, anorexie, cefalee, vărsături), de hipercalcemie cu sau fără calciurie (dureri osoase, colici nefretice, tulburări psihice), de insuficiență renală (azotemie) și de calcinoză corneeană (keratopatia calcică „în bandă”).

Reducerea volumului secreției acide și a motilității gastrice se obține prin medicația anticolinergică, inhibitorii anhidrazei carbonice, blocanții receptorilor histaminici gastrici și factorii antigastrinici.

a) *Medicația anticolinergică și antispastică* este justificată de reducerea

volumului secreției acide și a motilității gastrice pe calea neutralizării stimulilor secreto-motori vagali asupra stomacului. La dozele curent folosite diminuează cinetica și activitatea acidosecretorie cu 50 %, mai ales în fazele interdigestive. Substanțele anticolinergice nu scad concentrația de acid clorhidric, ci debitul secretor acid, asocierea cu alcaline contribuind la creșterea efectului acestora. Preparatul trebuie administrat în doze care să producă și să întrețină uscăciunea gurii. Anticolinergicele sînt contraindicate în ulcerul gastric, în staza gastrică și în hemoragia digestivă. Sînt folosite numai în ulcerul duodenal.

Medicația anticolinergică se continuă încă 35—40 de zile după dispariția imaginii radiologice de ulcer. Preparatele anticolinergice de sinteză nu s-au dovedit superioare ca eficacitate celor naturale extrase din *Atropa belladonna*. Principalele anticolinergice folosite sînt beladona și alcaloizii săi (atropina, hiosciamina și scopolamina).

Beladonna se prescrie sub formă de: extract uscat (conține 1,5 % alcaloizi totali), în doză uzuală de 15 mg (0,2 mg atropină) de 3—4 ori/zi (doza maximă pentru o dată fiind de 50 mg, iar pentru 24 de ore, de 150 mg); pudră (0,30 % alcaloizi totali), în doză de 50—200 mg/24 de ore; tinctură (0,03 g % alcaloizi totali), în doză de 1 ml pentru o dată și 3 ml pentru 24 de ore; substanța se absoarbe bine pe cale rectală, astfel încît poate fi administrată sub formă de supozitoare. Se recomandă ca administrarea să se facă cu 15—30 de minute înainte de masă. Preparatele tipizate românești conțin alcaloizi totali din rădăcină de beladonă, 0,250 mg pe comprimat (Foladon^R, asociați cu Fenobarbital, 30 mg (Fobenal^R).

Atropina se folosește sub formă de sulfat în doză maximă de 1 mg pentru o dată și de 3 mg pentru 24 de ore, pe cale digestivă (în pulberi, pilule, solu-

ții) sau în injecții intramusculare și subcutanate (soluție injectabilă 1‰).

Hiosciamina — izomerul atropinei — este rar folosită.

Scopolamina (hioscina) se utilizează mai ales ca derivat bromhidrat și butil. Bromhidratul de scopolamină se prescrie sub formă de picături sau pilule în doză medie de 0,1—0,5 mg, doza maximă pentru o dată fiind de 0,5 mg, iar pentru 24 de ore de 1,8 mg (preparatul tipizat Lauronil^R conține 0,6 mg substanță activă pe comprimat); pentru administrarea subcutanată se folosește soluția apoasă injectabilă (0,25 mg/fiolă), în doză de 0,12—0,25 mg/zi. Butilbromidsopolamina (Scobutil^R) se prescrie sub formă de comprimate de 10 mg (administrate de 3—4 ori/zi), de soluție 1 % (fiole cu 10 mg, administrate i.m. sau i.v. lent de 1—3 ori/zi) și de supozitoare de 10 mg (administrate de 3—5 ori/zi).

În caz de contraindicație sau intoleranță la anticolinergice sînt frecvent folosiți derivații de orthopramide (metoclopramida, Reglan), care exercită o acțiune pozitivă asupra principalelor manifestări din ulcerul gastroduodenal (durere, greață, vărsături, pirozis, disconfort epigastric, alterarea apetitului), putînd fi asociați medicației antiacide. Nu modifică funcțiile cardiocirculatorie și renală, nu dezvoltă retenție vezicală. Metoclopramida se prezintă sub formă de comprimate de 10 mg (administrate de 2—4 ori înainte de masă) și soluție injectabilă 5‰ (fiole de 10 mg în 2 ml, pe cale i.m. sau i.v.).

b) *Inhibitorii anhidrazei carbonice* au fost relativ recent introduși în tratamentul ulcerului, în vederea scăderii volumului de acid secretat de mucoasa gastrică.

Tot în scopul scăderii secreției gastrice acide, acetazolamida (Ederen, comprimate de 250 mg) se administrează în doză de 25—30 mg/kilocorp/zi împreună cu 1 g bicarbonat de pota-

siu sau de sodiu, pe o perioadă de aproximativ 21 de zile, în condițiile creșterii aportului de lichide (aproximativ 2 000 ml/zi), evitării administrării calciului și suprimării laptelui.

c) *Blocanții receptorilor histaminici* (Metiamide^R), recent introduși în arsenalul terapeutic al ulcerului gastroduodenal, acționează ca agenți farmacologici specifici asupra histamino-2-receptorilor celulelor parietale din glandele fundice ale stomacului. În acest fel se anulează efectul stimulator exercitat la acest nivel de către histamină, cu reducerea corespunzătoare a secreției clorhidropeptice. Administrată în doză de 200—300 mg, substanța reduce secreția bazală de acid până la 90% și scade secreția maximală stimulată cu până la 80%. Folosit în doză unică, de 400 mg, preparatul antrenează o diminuare generală a secreției de acid, cu inhibarea marcată a celei nocturne.

Combaterea activității peptice este obținută prin alcalinizarea secreției gastrice de către medicația antiacidă, care împiedică atât activitatea pepsinogenului, cât și efectul proteolitic al pepsinei.

Stimularea factorilor de apărare ai mucoasei cuprinde, în principal, creșterea secreției de mucus.

Creșterea secreției de mucus se referă la rolul mucosecretagog al sărurilor de bismut, al extractelor de *liquiritiae* și derivaților de *Carrageen*.

Sărurile de bismut sînt larg folosite în tratamentul ulcerului gastroduodenal datorită, mai ales, efectului lor mucosecretor, dar și acțiunii de protecție digestivă, rezultată dintr-o mare capacitate de aderență la mucoase. Asupra secreției gastrice efectul antiacid este minor, modificînd puțin pH-ul gastric. Derivații de bismut sînt insolubili și nu suferă transformări în cursul tranzitului, realizînd în lumenul

intestinal o suspensie coloidală compusă din microcristale micelare, cu o mare putere dispersivă și adezivă, conferind preparatului calități absorbante și adsorbante, fapt pentru care li se atribuie acestora și proprietăți antiinflamatorii și cicatrizante.

Cele mai folosite preparate sînt subgalatul bismutic (galat bazic de bismut, dermatol), subnitratul de bismut (azotat bazic de bismut), subcarbonatul de bismut (carbonat bazic de bismut). Se administrează sub formă de pulberi simple sau compuse și în suspensii, în doză de 5—10 g.

Bismutul subnitric poate provoca, în tratamentele de lungă durată, tulburări generale (astenie, cefalee, paloare „bismutică”) și manifestări hematologice (methemoglobinemie, anemie), ca urmare a transformării nitraților în nitriți, sub efectul florei bacteriene intestinale. De aceea substanța nu se va administra la copii, susceptibili de a face crize nitritoide, în prezența leziunilor stenozante ale tubului digestiv și în nefropatiile severe. Este de preferat ca în tratamentele cronice, îndelungate, cu săruri de bismut să se folosească derivatul subcarbonic cu efecte similare, la aceleași doze și fără efecte negative importante.

Preparate bismutice se administrează cu 1/2—1 oră înainte de masă sau la 3—4 ore după masa precedentă, utilizînd, mai ales pentru priza de seară, o cantitate suficientă de apă pentru ingestia substanței, cu scopul de a evita eventuala înnegrire a gingiilor (temporară, dar inestetică). De asemenea, trebuie să se țină seama de modificarea culorii scaunului în perioada terapiei bismutice, datorită transformării preparatelor în sulfură de bismut de culoare neagră sau brun-închisă sub acțiunea hidrogenului sulfurat din intestin. Scaunul de culoare neagră, produs în acest mod, se poate confunda cu scaunul melenic; uneori poate masca o hemoragie digestivă,

impunând în aceste condiții o anamneză riguroasă.

Între preparatele tipizate românești care conțin săruri de bismut sînt de notat: Gastrosedol^R (granule cu 10 g bismut subcarbonic, 10 g carbonat de magneziu, 45 g hidroxid de aluminiu, 25 g cărbune medicinal) în doză de 2—3 lingurițe, la 1 oră după mese; Ulcerotrat^R (comprimate cu 350 mg bismut subnitric, 300 mg carbonat de magneziu, 200 mg bicarbonat de sodiu, 250 mg *cortex frangulae*, 250 mg *radix calami*), în doză de 3—6 comprimate/zi.

Extractele de *liquiritiae* (lemn dulce) ocupă un loc principal între mijloacele terapeutice medicamentoase destinate ulcerului, datorită capacității lor de a activa elaborarea și secreția de mucus. În același timp însă, favorizează creșterea duratei de viață a celulelor epiteliale gastrice de suprafață și inhibă activitatea peptică.

Carbenoxalonul este un triterpenoid obținut din agliconul acidului glicirizinic, extras din *liquiritiae*, care se absoarbe rapid prin mucoasa gastrică și interacționează în celule cu proteinele (cum sînt histonele nucleare), reglează activitatea metabolică a celulelor și sinteza glicoproteinelor. Substanța stimulează secretina imunoreactivă și intervine în reglarea motorie a sfincterului piloric, limitînd astfel posibilitatea refluxului duodenogastric, cu toate consecințele sale.

Carbenoxalonul sodic se folosește în doză de 100 mg/zi.

Efectele secundare ale preparatului sînt de tip aldosteronic (structură chimică similară) și se caracterizează prin retenție de sodiu, hipopotasemie și mioglobulinurie secundară miopatiei hipokaliemice. În cursul tratamentelor cronice pot apărea edeme și hipertensiune arterială, ce impun restricție de sodiu, aport de potasiu și eventual administrare de aldactonă (cu efect antagonist).

Derivații de Carrageen ameliorează secreția de mucus a mucoasei gastrice, pe care o protejează — printr-o peliculă de mucilagiu — de agresiuni mecanice și chimice.

Galcorin^R-ul este un mucilagiu vegetal extras din alga *Carrageen*, care se prezintă sub formă de granule și se administrează 1—3 lingurițe/zi, în lapte sau apă îndulcită. Acționează ca lubrifiant, favorizînd eliminarea bolului fecal, proprietate pentru care este mai frecvent folosit în formele de boală cu constipație cronică.

Combaterea factorilor stresanți se realizează prin folosirea medicației sedative, tranchilizante și neuroleptice.

Neurosedativele sînt indicate mai ales bolnavilor excitabili, cu stări de anxietate, hipersensibili și emotivi, cu tulburări de somn, cu o activitate intensă și stresantă în cursul zilei.

Tranchilizantele curent folosite sînt Diazepamul (comprimate de 2 și 10 mg, în doză de 5—10 mg/zi), Meprobumatul (comprimate a 400 mg, în doză de 1—3 comprimate/zi) și Clordiazepoxidul (Napoton — drajeuri a 10 mg și 5 mg, în doză de 15—20 mg, de 2—3 ori/zi). Din această grupă face parte și Hidroxizinel (comprimate a 25 mg, în doză zilnică de 25—100 mg), care asociază efectului tranchilizant și o acțiune antiaceticolinică și antihistaminică.

Tratamentul cu agenți fizici și hidro-mineral. *Tratamentul cu agenți fizici*, datorită efectelor sale secundare negative, are o aplicabilitate restrînsă, fiind destinat numai unor cazuri selecționate.

Iradieră stomacului, practică în scopul de a reduce masa de celule parietale acidosecretante, prin administrarea a aproximativ 1500 r (150 r/ședință, 10 ședințe) sau 2000 r, prin telecobaltoterapie, provoacă o hipoclorhidrie de scurtă durată, mai rar o veritabilă aclorhidrie. După o jumă-

tate de an pînă la 1 an secreția gastrică acidă revine la valorile inițiale la mai mult de jumătate din cazuri. Această metodă de tratament a fost folosită numai la un număr foarte limitat de bolnavi la care tratamentul medical s-a dovedit ineficace, iar cel chirurgical impracticabil.

Congelarea gastrică (crioterapia ulcerului) s-a bucurat de un val de entuziasm la începutul aplicării sale terapeutice, fiind indicată cu precădere în ulcerul gastroduodenal cu hemoragie digestivă superioară. În prezent, este demonstrat că efectele terapeutice dispar într-un timp relativ scurt, riscul și gravitatea accidentelor (hemoragii, necroze, perforații) fiind cu mult superioare eventualelor beneficii.

Tratamentul hidro-mineral este indicat în ulcerul gastroduodenal numai în perioada de liniște a bolii. El este contraindicat în episoadele acute sau cînd sînt prezente hemoragiile oculte ulceroase, în condițiile stenozei piloroduodenale, precum și atunci cînd ulcerului îi sînt asociate unele suferințe cronice (mai ales cardiace și renale). Sînt recomandate apele alcaline, bicarbonatate și cloruro-sodice-bicarbonatate, care reduc și tamponează secreția gastrică acidă cu efect colagog-coleretic și ușor laxativ. În acest scop sînt indicate stațiunile Sângeorz, Slănicul Moldovei, Malnaș.

Tratamentul chirurgical. *Indicațiile absolute* ale tratamentului chirurgical sînt perforațiile, stenozele piloroduodenale organice, hemoragiile masive sau repetate și ulcerele suspecte de malignizare.

Perforațiile ulceroase au indicație chirurgicală absolută în toate cazurile, cu condiția ca starea generală a bolnavului să fie satisfăcătoare și să existe posibilități tehnice operatorii. Ulcerul perforat liber în cavitatea peritoneală trebuie operat în primele ore sub protecție de antibiotice, spre

deosebire de perforația acoperită, care poate permite o temporizare variabilă (pînă la 1 sau chiar 3 luni).

Deși au indicație chirurgicală absolută, stenozele piloroduodenale organice necesită, de cele mai multe ori, reechilibrarea medicală prealabilă a bolnavului, astfel încît să se amelioreze starea generală a acestuia.

Hemoragiile digestive de origine ulceroasă, masive sau repetate, devin urgențe chirurgicale odată cu persistența tulburărilor hemodinamice în ciuda tratamentului medical, cînd tensiunea arterială se află sub 70 mmHg, hemoglobina este sub 6 g, iar hematiile sub 2 000 000/mm³. Indicația operatorie devine absolută dacă hemoragia este masivă și survine la bolnavii peste 40—50 de ani sau cînd apare pe fondul unui ulcer calos. Operația poate fi amînată cîteva zile cînd sînt absente manifestările de șoc, dar este preferabil să fie practică în primele 48 de ore după hemoragiile masive.

Ulcerul gastric constituie o indicație majoră pentru intervenția chirurgicală, în special cînd este situat pe porțiunea orizontală a miciei curburi, pe marea curbură și pe fața posterioară a stomacului, dacă survine la persoane peste 50 de ani, cînd are aspect calos sau este asociat cu o polipoză gastrică, din cauza greutății diagnosticului diferențial cu neoplasmul.

Indicațiile relative ale intervenției chirurgicale sînt individualizate și țin seama de contextul clinico-evolutiv al bolii.

Astfel, un tratament medical corect aplicat timp de 2 ani, cu o medicație verificată ca eficientă și cu cel puțin o internare în această perioadă, care se dovedește fără rezultat, poate constitui un criteriu pentru formularea indicației actului operator. De asemenea, formele de boală care evoluează spre complicații, cu semne clinice de interesare pancreatică sau crize dureroase

frecvente și prelungite, iradiate posterior, pot deveni în timp o condiție de tratament operator. Tratamentul chirurgical poate să reprezinte o indicație relativă în ulcerele cronic-hemoragice fără rezultat terapeutic medical sau când sînt imposibile urmărirea și asigurarea tratamentului igienodietetic și medicamentos.

★

De-a lungul timpului, în ulcerul gastroduodenal au fost propuse și aplicate un număr excesiv de regimuri alimentare și formule medicamentoase, fără ca apariția și evoluția bolii să înregistreze ameliorări surprinzătoare. S-au semnalat în unele cazuri îmbunătățiri

ale stării generale și atenuarea unor simptome majore, între care manifestările dureroase, cu ciclitatea lor cunoscută, fără să se poată afirma dacă aceste rezultate sînt consecința terapiei instituite sau evoluția firească a bolii într-un caz dat. Experiența clinică acumulată tinde să demonstreze că, în ciuda numeroaselor soluții terapeutice folosite, au rămas în arsenalul terapeutic un grup destul de restrîns de posibilități, în genere larg accesibile. Evaluînd eficacitatea acestor resurse terapeutice, ele se limitează la regimul alimentar dietetic, medicația antiacidă, substanțele anticolinergice și — atunci cînd are indicație — intervenția operatorie.

GASTRITELE

Numeroase manifestări dispeptice au fost, de-a lungul timpului, incluse sub termenul generic de „gastrită”. Această suferință a beneficiat numai relativ recent de posibilitatea identificării leziunilor sale, prin investigații de obiectivare directă. Examenul clinic, radiologic și studiul secreției gastrice s-au dovedit de o valoare limitată pentru diagnosticul de gastrită. Aplicarea metodelor de explorare endoscopică și îndeosebi examenul histologic al fragmentelor biopsice de mucoasă gastrică au adus conceptului modern de gastrită motivarea histopatologică a diferitelor tipuri de leziuni, au permis localizarea lor precisă și au definit modalitățile de evoluție a procesului inflamator.

Gastritele se grupează în două forme: acută și cronică.

GASTRITA ACUTĂ

Prin gastrită acută se înțelege o afecțiune inflamatorie acută a mucoasei stomacului cu debut brutal și evoluție rapidă, care survine în urma acțiunii de scurtă durată a unor factori exogeni și endogeni.

Factorii etiologici ai gastritei acute sînt diferiți și au o incidență variabilă în apariția bolii. Factorii exogeni sînt reprezentați de: alcoolismul acut, mai ales după consumul băuturilor alcoolice concentrate; unele medicamente, ca: salicilați, Fenilbutazonă, Indomethacin, ioduri etc.; abuz de alimente greu digestibile sau foarte condimentate; agenți toxici corozivi, ca: acizi sau baze puternice, biclorura de mercur etc. Factorii endogeni ai gastritei acute mai frecvent întîlniți sînt cei infecțioși, bacterieni și virotici, alergici (față de unele alimente și medicamente) și toxici de natură endogenă (în uremie).

Patogenie. Gastrita acută produsă de agenții corozivi (acizi și baze puternice, biclorură de mercur) este datorită acțiunii directe a acestora, care determină necroza mucoasei gastrice.

Gastrita flegmonoasă apare în cadrul septicemiilor cu stafilococ și streptococ, prin diseminare hematogenă a germenilor microbieni în mucoasa gastrică.

Cele mai frecvente gastrite acute, catarală sau hemoragică, datorite abuzurilor alimentare, exceselor alcoolice sau ingestiei unor medicamente, se

produc prin alterarea mucoasei secundar retrodifuziunii ionilor de hidrogen în urma alterării permeabilității mucoasei gastrice (vezi „Patogenia ulcerului gastroduodenal“).

Anatomopatologie. Gastrita acută comună este caracterizată prin inflamația mucoasei, cu hiperemie și infiltrat leucocitar în *lamina propria*, ce evoluează rapid spre infiltrație edematoasă difuză și leziuni de necroză epitelială hemoragică parcellară. Mucoasa este acoperită pe o suprafață întinsă de depozite de mucus conglomerat și numeroase celule epiteliale descuamate. Aceste procese au de obicei o durată scurtă, de la câteva ore la câteva zile, după care dispar, astfel încât deseori nu pot fi surprinse la observația directă.

În gastrita acută produsă de ingestia de agenți corozivi există ulceratii întinse ale mucoasei, ce pot merge pînă la perforație, în special pe mica curbura. În gastrita ce apare în cadrul septicemiilor grave se observă infiltrația, cu aspect flegmonos, cu polinucleare, a mucoasei.

Simptomatologia bolii cuprinde o serie de manifestări clinice necaracteristice: inapetență, greață, vărsături, epigastralgie, diaree, cefalee și astenie fizică. La examenul obiectiv bolnavii prezintă limbă uscată, oligurie, tahicardie și sensibilitate în epigastriu la palparea profundă. Boala poate evolua rapid, în formele severe, către starea de șoc sau unele complicații grave: hemoragia digestivă, infecții bronhopneumonice, tulburări hidroelectrolitice și acido-bazice etc.

Dintre numeroasele forme de gastrită acută întîlnite în practică în relație cu variabilitatea factorilor etiologici, o atenție deosebită reclamă acelea care au o incidență crescută (gastrita medicamentoasă) sau cele cu o evoluție severă, rapidă și uneori imprevizibilă (gastrita hemoragică).

Formele clinice pe care le vom aborda sînt gastrita medicamentoasă și gastrita hemoragică.

GASTRITA MEDICAMENTOASĂ

Această formă clinică este în prezent mult mai frecventă decît acum cîteva decenii, datorită numărului foarte mare de preparate farmaceutice, utilizării excesive de către populație a unor substanțe medicamentoase (analgetice, antiinflamatorii), precum și apariției tot mai des întîlnite a reacțiilor alergice la produse medicamentoase de largă circulație. Gastrita medicamentoasă cea mai des întîlnită este cea produsă prin ingestia acidului acetilsalicilic. Aspirina provoacă la normal, în zona fundică a stomacului, bogată în celule parietale acidosecretante, leziuni de gastrită acută superficială erozivă ce nu evoluează în profunzime dincolo de *muscularis mucosae*. Aceste leziuni se produc prin retrodifuziunea ionilor de hidrogen.

Gastrita medicamentoasă este în relație directă cu ingerarea substanței și durează încă 1—2 zile după întreruperea administrării acesteia. Manifestările clinice cele mai frecvente sînt anorexia, vărsăturile și diareea, iar în unele cazuri, chiar hemoragia digestivă superioară.

GASTRITA HEMORAGICĂ

Gastrita hemoragică — formă clinică a gastritei acute — este cauza, pînă la 1/4 din totalul situațiilor, a hemoragiilor digestive superioare produse prin administrarea de acid acetilsalicilic sau ingestie de alcool. Ulcerațiile existente pe mucoasa gastrică au aspect sîngerînd, sînt superficiale, confluențe în anumite regiuni sau răspîndite difuz pe o suprafață congestivă întinsă. Sîngerarea poate avea o intensitate ce variază de la hemoragie ocultă (decelabilă în scaun), pînă la

hematemeze violente, cataclismice, cu sfârșit letal. Ulcerațiile mucoasei se datoresc fenomenelor de autoliză locală sub efectul pepsinogenului activat în urma retrodifuziunii ionilor de hidrogen produse prin acțiunea factorilor de agresiune. Pentru sistarea retroresorbției se practică, în asemenea cazuri, alcalinizarea intensă și continuă a conținutului gastric prin introducerea, pe sondă, a unor soluții alcaline (soluție Bourget), cu debit constant.

Uneori, este necesară intervenția chirurgicală de urgență.

Tratament. Tratamentul profilactic al gastritei acute impune păstrarea unor norme riguroase de igiena alimentației, iar cel curativ se adresează, cu precădere, factorilor cauzali, în marea lor majoritate toxici.

În gastritele toxice corozive tratamentul este cel al intoxicației cauzale (decontaminare, ingestie de apă albuminoasă sau lapte, neutralizarea toxicului prin antidoturi, anularea efectelor produse etc.). În gastritele acute „de însoțire” din cursul bolilor infecțioase grave tratamentul este cel antiinfecțios.

Tratamentul *simptomatic* vizează combaterea durerilor (Algocalmin, Papaverină, Atropină, Scobutil^R, Lizadon^R), oprirea vărsăturilor (poțiunea Rivieri, soluție de procaină 1%, Emetiral^R, Plegomazin^R), corectarea tulburărilor hidroelectrolitice, combaterea șocului.

GASTRITA CRONICĂ

Este cunoscut faptul că la nivelul mucoasei gastrice se disting două zone, diferite atât din punct de vedere histologic, cât și funcțional: zona corpului gastric și zona antrală. În regiunea corpului gastric (4/5 din suprafața totală a mucoasei) se găsesc

glandele tubulare fundice care secretă acidul clorhidric, pepsina și factorul intrinsec, iar în regiunea antrului (1/5 din suprafața mucoasei) sînt distribuite celulele „G” care secretă gastrina — stimulul hormonal normal al secreției acide a stomacului. Acestor două regiuni le corespund și principalele forme de gastrită cronică care afectează diferit, din punct de vedere morfofuncțional, zona corpului și zona antrală a stomacului: gastrita cronică difuză fundică (tip A) și gastrita cronică antrală (tip B).

GASTRITA CRONICĂ FUNDICĂ DIFUZĂ (GASTRITA DE TIP A)

Gastrita cronică difuză fundică se definește ca un proces inflamator cronic al mucoasei de tip fundic, care afectează gradual glandele fundice, pînă la atrofie gastrică, cu insuficiență secretorie progresivă interesînd în primul rînd acidul clorhidric, apoi pepsina și, în final, factorul intrinsec.

Anatomie patologică. *Aspectul macroscopic* al gastritelor cronice se apreciază în principal prin examen gastroscopic, prin care boala se clasifică astfel (Schindler): gastrită atrofică cu aspect neted și gri-palid al mucoasei; gastrită superficială cu congestie și exsudat al mucoasei; gastrită hipertrofică cu mucoasă edemațiată, pliuri îngroșate și neregulate; gastrită de însoțire a ulcerului gastroduodenal, cancerului gastric și stomacului operat. Nu există însă o corespondență sigură între aspectul endoscopic și cel histologic, deoarece modificările macroscopice depind într-o mare măsură de autoplastica mucoasei. Astfel, o așa-zisă gastrită hipertrofică, decelată endoscopic, poate să corespundă histopatologic unei gastrite atrofice cu insuficiență secretorie globală.

Aspectul microscopic este principalul criteriu de diagnostic

al gastritelor cronice. Înțelegerea modificărilor histopatologice ale mucoasei din gastrita cronică difuză reclamă reluarea unor aspecte normale privind mucoasa din regiunea fundică a stomacului.

Mucoasa gastrică este tapetată cu un epiteliu cilindric unistratificat alcătuit din celule mucoase de suprafață (celule columnare), care delimitează criptele gastrice (foveole) în regiunea gâtului glandelor fundice. Aceste celule sînt specializate în secreția mucusului, granulele secretorii fiind situate apical, iar nucleul către polul bazal. Celulele mucoase de suprafață, de la nivelul criptelor gastrice, conțin mai puține granule mucosecretante. Celulele mucoase provin din diferențierea celulelor care se multiplică în special în porțiunea gâtului criptelor gastrice. Celulele nou-formate și împinse la suprafață asigură regenerarea epitelului de suprafață. Corionul este ocupat aproape în întregime de glandele fundice, fiecare glandă fiind alcătuită din gît, corp și fundul glandular ce ajunge în profunzime pînă la *muscularis mucosae*, care separă mucoasa de submucoasă. Glandele fundice conțin 4 tipuri de celule: celulele mucoase ale gâtului glandei, celulele parietale, celulele principale și celulele endocrine. În regiunea corpului și fundului glandei se găsesc celulele principale bogate în granule de pepsinogen. Celulele parietale implicate în secreția acidului clorhidric sînt numeroase în zona gâtului glandei, fiind intercalate între celulele mucoase de la acest nivel. Celulele endocrine din glandele fundice sînt celule argentafine (enterocromafine) secretante de serotonină, mai rare la acest nivel și mai frecvente în intestin. Între glandele fundice se află stroma cu elemente conjunctive, rare limfocite și plasmocite, denumită *lamina propria*.

Clasificarea care corespunde aspectelor complexe ale leziunilor mucoasei

din gastritele cronice difuze fundice, pornind de la examenul histopatologic al fragmentelor de mucoasă obținute la endobiopsia gastrică, cuprinde gastrita cronică superficială, gastrita atrofică și atrofia gastrică (Woodtaft).

GASTRITA CRONICĂ SUPERFICIALĂ

Principala modificare structurală ce o caracterizează constă în infiltrarea treimii superficiale a *laminei propria* (interfoveolar) cu limfocite și plasmocite (infiltrat cu celule rotunde) și, uneori, cu eozinofile. Prezența neutrofilelor sub formă de infiltrate la nivelul *laminei propria* este întâlnită frecvent în gastrita cronică superficială, deși aceasta sugerează de obicei inflamația acută. Glandele fundice sînt neafectate. Grosimea totală a mucoasei fundice este normală. Acest aspect este întâlnit la o treime din populația adultă aparent normală.

GASTRITA ATROFICĂ

În acest tip de gastrită infiltratul inflamator limfoplasmocitar interesează întreaga mucoasă. Plasmocitele cu incluzii eozinofile (corpi Russell) sînt numeroase. Multe plasmocite sînt specializate în secreția de IgA — aceasta fiind o funcție normală în cadrul mecanismelor locale de apărare a mucoaselor (digestive și respiratorie) care vin în contact direct cu mediul extern. *Muscularis mucosae* este de obicei ruptă și îngroșată de către infiltratul inflamator. Numărul glandelor fundice este redus (scade numărul celulelor parietale și principale) concomitent cu creșterea numărului de celule mucoase ale gâtului (metaplazie pseudopilorică), care înlocuiesc progresiv celulele parietale și principale restante. Metaplazia intestinală poate să fie prezentă. Grosimea mucoasei gas-

trice este ușor redusă. Acest aspect este întâlnit la o treime din populația adultă aparent normală.

ATROFIA GASTRICĂ

Este caracterizată prin dispariția, de obicei completă și ireversibilă, a glandelor fundice (rareori sînt identificate mici grupuri de celule principale și parietale), prezența unui infiltrat inflamator minim în *lamina propria*, îngroșarea de regulă a *muscularis mucosae* prin hiperplazie musculară simplă, precum și prin metaplazia intestinală care poate înlocui practic întreaga mucoasă gastrică, a cărei grosime este net redusă. Activitatea histoenzimologică a epitelului din zonele de metaplazie intestinală nu diferă de cea a epitelului intestinal normal. S-a identificat astfel prezența leucilaminopeptidazei (LAP), a enzimelor de membrană (fosfataza alcalină, ATP-aza, 5-nucleotidaza), a enzimelor mitocondriale și lizozomale etc. Zonele de metaplazie intestinală sînt dotate cu funcții absorbitive (captarea glucozei marcate cu ^{14}C a fost corelată cu activitatea fosfatazei alcaline). Intestinalizarea mucoasei gastrice poate să genereze adevărate sindroame hipoglicemice („*dumping*” tardiv). Deși în zonele de metaplazie intestinală mucoasa gastrică este identică histologic cu cea a intestinului subțire, frecvența apariției carcinomului gastric contrastează cu extrema raritate cu care acesta se dezvoltă la nivelul epitelului intestinului subțire. Studii de morfologie optică și electronică, precum și studii imunologice (imunofluorescență), efectuate la bolnavii cu atrofie gastrică și anemie pernicioasă, au arătat în zona fundică prezența unor celule producătoare de gastrină (celule „G”), existente în mod normal în antru, paralel cu creșterea gastrinemiei. Acest aspect este întâlnit la mai puțin de 1% din populație, dar este

caracteristic anemiei pernicioase Biermer.

Etiopatogenia gastritelor cronice difuze fundice cuprinde factori constituționali, imunologici, carențiali, intra-gastrici și alți factori.

a) *Factori constituționali.* Vîrsta a fost inclusă între factorii constituționali, întrucît studii biopsice au arătat frecvența crescută a gastritei cronice paralel cu înaintarea în vîrstă. Deși studii secretorii au arătat adesea normoclorhidrie la vîrsta de 80 de ani, un fapt în general admis este că incidența aclorhidriei crește cu vîrsta. Majoritatea studiilor biopsice gastrice s-au efectuat la persoane cu tulburări digestive și nu reflectă realitatea la o populație generală dată.

Factorii genetici sînt frecvent consemnați, întrucît anemia pernicioasă și atrofia gastrică au fost identificate frecvent în anumite familii. Aclorhidria, malabsorbția vitaminei B_{12} și prezența anticorpilor anti-celule parietale au o incidență crescută la frații neafecțați de anemie pernicioasă, față de martori. Etiologia genetică a anemiei pernicioase și atrofiei gastrice este sugerată de observația că acestea sînt mult mai frecvente la anumite persoane (cei cu albire prematură a părului). S-a semnalat de asemenea o legătură între anemia pernicioasă și grupa sanguină A.

Factorii endocrini. Gastrita cronică cu hipo- sau aclorhidrie este frecvent semnalată la diabetici, după cum este binecunoscută raritatea asocierii diabetului zaharat cu ulcerul gastroduodenal. Apariția gastritei cronice la diabetici pare în principal legată de factorul vascular (microangiopatia diabetică), cu scăderea troficității locale a mucoasei. În ce privește incidența anemiei pernicioase la diabetici și a diabetului zaharat la bolnavii cu anemie pernicioasă, aceasta nu diferă de cea întâlnită la grupurile-martor. Nu există dovezi sigure care să sus-

țină frecvența crescută a gastritei cronice atrofice cu aclorhidrie în hipopituitarism. În schimb, asocierea gastritei cronice cu bolile tiroidei a fost dovedită atât clinic, cât și imunologic. Mai mult de jumătate din bolnavii cu anemie pernicioasă și atrofie gastrică au anticorpi anti-tiroidă în ser, în timp ce anticorpii anti-celule parietale sînt prezenți în tiroidita Hashimoto, tireotoxicoză și hipotiroidie.

b) *Factori imunologici*. În gastrita atrofică și atrofia gastrică din anemia pernicioasă patogenia autoimună pare probabilă, putîndu-se evidenția în ser anticorpi care reacționează specific cu antigenele mucoasei gastrice. Au fost descrise două tipuri de anticorpi anti-factor intrinsec: anticorpi blocați și anticorpi precipitanți. Anticorpii blocați ai factorului intrinsec împiedică combinarea factorului intrinsec cu vitamina B₁₂ (face indisponibil factorul intrinsec) și pot fi puși în evidență la 60% din bolnavii cu anemie pernicioasă. Anticorpii precipitanți reacționează cu complexul factor intrinsec — vitamina B₁₂ (după combinarea factorului intrinsec cu vitamina B₁₂), formînd un precipitat (împiedică absorbția vitaminei B₁₂), și sînt prezenți la 30% din bolnavii cu anemie pernicioasă. Anticorpii anti-factor intrinsec pot fi identificați atât în ser, cât și în suc gastric. Malabsorbția vitaminei B₁₂ este mult mai importantă cînd anticorpii anti-factor intrinsec sînt prezenți în suc gastric și mai puțin importantă cînd aceștia apar numai în ser. Gradul malabsorbției vitaminei B₁₂ este maxim cînd anticorpii anti-factor intrinsec sînt prezenți atât în suc gastric, cât și în ser. De asemenea, incidența anticorpilor anti-factor intrinsec este mai mare la bolnavii cu atrofie gastrică, decît la cei cu gastrită cronică atrofică.

În serul bolnavilor cu anemie pernicioasă s-au evidențiat (în 90% din ca-

zuri) anticorpi anti-celule parietale — strict organospecfici — capabili să reacționeze cu citoplasma celulelor parietale. Anticorpii anti-celule parietale sînt decelabili și la vîrstnici, precum și în bolile frecvent asociate cu gastrită cronică, cum sînt diabetul zaharat, boala Addison și anemia feriprivă. Dacă în prezența anticorpilor anti-celule parietale se poate afirma existența gastritei cronice, în absența acestora nu poate fi exclusă. Anticorpii anti-celule parietale pot fi izolați în ser, suc gastric și imunocitele care alcătuiesc infiltratul inflamator din mucoasa gastrică fundică.

Rolul anticorpilor anti-celule parietale și anti-factor intrinsec în geneza atrofiei gastrice este departe de a fi complet elucidat. Nu este formulat încă un răspuns clar cu privire la faptul dacă acești anticorpi au rol patogen primar sau sînt martorii unui proces patologic al mucoasei gastrice inițiat prin mecanisme neimunologice.

c) *Factori carențiali (carența marțială)*. Deși locul ocupat de deficiența de fier în patogeniza gastritei cronice este controversat, teoretic nu poate fi exclusă posibilitatea ca leziunile mucoasei gastrice să fie secundare carenței marțiale, avînd în vedere rolul important pe care îl are fierul în procesele enzimatice celulare. Feroterapia este capabilă să corecteze în unele cazuri — mai ales la tineri — hipoclorhidria, dar în alte cazuri nu aduce nici o ameliorare în activitatea celulelor parietale și leziunile de gastrită.

Incidența anticorpilor anti-celule parietale este mult mai crescută la bolnavii cu anemie feriprivă decît la populația generală. Există date experimentale care sugerează că tulburarea absorbției intestinale a fierului la bolnavii cu atrofie gastrică ar putea fi legată de prezența anticorpilor anti-celule parietale în suc gastric, care pot forma complexe cu fierul.

d) *Factori intragastrici*. Staza gastrică de lungă durată poate condiționa uneori apariția modificărilor inflamatorii superficiale și localizate ale mucoasei gastrice, alteori chiar gastrita difuză cu insuficiență secretorie.

Refluxul duodenogastric este un mecanism important al leziunilor difuze din zona gastrică acidosecretorie, ținând seama de efectul exercitat de către acizii biliari și enzimele pancreatice asupra complexelor lipidice din peretele celulelor epiteliului mucoasei, favorizând retroresorbția de ioni de hidrogen, cu toate consecințele sale.

e) *Alți factori*. Ingestia repetată a unor alimente iritante (alcool, condimente) sau a unor medicamente (acid acetilsalicilic, Fenilbutazonă), ca și unele „insulte” termice (băuturi și alimente foarte calde sau foarte reci) sau mecanice (mastică defectuoasă, înghițirea unor fragmente alimentare dure) constituie frecvent factori de agresiune asupra mucoasei, dar nu produc gastrită cronică.

Bolile sistemice (colagenozele, în special) se însoțesc frecvent de gastrită cronică, dar o relație cauzală între acestea nu a putut fi stabilită. În unele stări patologice (ciroza hepatică, rectocolita ulceroasă, parazitozele digestive) se pot stabili corelații cu gastrita cronică difuză.

Simptomatologia gastritelor cronice este atât de variată ca formă de manifestare și intensitate, încât două aspecte se cuvin a fi subliniate: în primul rând, se apreciază că, cel mai adesea, nu există manifestări clinice sugestive de boală pînă ce nu apare anemia pernicioasă sau cancerul, iar în al doilea rând se consideră că nu există o simptomatologie specifică, pe baza căreia să se poată afirma diagnosticul de gastrită cronică.

Simptomatologia care se poate asocia gastritei cronice este diversă. De obicei, este vorba fie de simptome

dispeptice de tip gastric, fie de simptome întâlnite în alte afecțiuni gastrice (ulcerul gastroduodenal, cancerul gastric).

Sindromul de dispepsie gastrică este polimorf și cuprinde în principal durerea epigastrică difuză, moderată, lipsită de periodicitatea din ulcerul gastroduodenal, dar care este accentuată postprandial, mai ales după mese copioase, fiind calmată de ingestia unor mici cantități de antiacide. Celelalte simptome aferente sindromului dispeptic de tip gastric sînt balonările postprandiale, gustul neplăcut, eructațiile, regurgitațiile, greața, uneori vărsăturile și diareea. Sindromul dispeptic al gastritei cronice poate fi accentuat de abateri alimentare sau de stresuri psiho-emoționale.

Sindromul pseudoulceros din gastrita cronică evocă simptomatologia ulcerului gastroduodenal: epigastralgie postprandiale și nocturne, uneori pirozis și vărsături.

Sindromul pseudoneoplazic constă în epigastralgie nesistematizate și persistente, inapetență pînă la anorexie, astenie, scădere ponderală marcată, anemie, diaree, aclorhidrie. Poate evolua către o formă cașectizantă (gastrita cașectizantă), cu alterarea profundă a stării generale, care reclamă o reevaluare a diagnosticului.

Sindromul hemoragic este reprezentat de apariția sîngerărilor gastrice datorită prezenței micilor ulcerății care se pot exterioriza, uneori, sub forma unor hemoragii masive.

Examine de laborator. *Examenul radiologic*. În diagnosticul gastritelor cronice rolul examenului radiologic este minim, deoarece pliuri puțin reliefate sau complet șterse pot avea o structură anatomică normală. Aspectul radiologic neted, cu ștergerea pliurilor în regiunea fundului gastric, ca și caracterul tubular al stomacului

la examene radiologice repetate sugerează atrofia gastrică. După stabilirea diagnosticului de gastrită cronică prin biopsia mucoasei, confruntările radiologice au o altă semnificație. Examenul radiologic al stomacului în atrofia gastrică din anemia pernicioasă devine o necesitate, avînd în vedere incidența crescută a cancerului gastric la acești bolnavi.

Gastrofibrosopia permite vizualizarea directă a mucoasei gastrice. S-a subliniat că aspectul gastroscopic în gastrita cronică nu prezintă o corelație absolută cu aspectul histologic al mucoasei. Aspectul gastroscopic este caracteristic în atrofia gastrică doar cînd vasele de sînge sînt vizibile prin transparența mucoasei. Gastrofibrosopia are însă o valoare deosebită în vederea efectuării biopsiilor dirijate.

Biopsia gastrică. Constatarea modificărilor histopatologice ale mucoasei gastrice fundice descrise în cadrul paragrafului de anatomie patologică permite formularea diagnosticului de gastrită cronică. Existența unor forme localizate parcelare de gastrită cronică impune efectuarea unor biopsii multiple din diverse regiuni ale mucoasei fundice pentru afirmarea diagnosticului de gastrită cronică difuză fundică.

Studiul secreției gastrice. Secreția gastrică oferă numeroase relații privind capacitatea funcțională a mucoasei, mai ales cînd se analizează corelativ aciditatea gastrică cu pepsina și factorul intrinsec.

În *gastrita cronică superficială*, paralel cu normo- sau hipoclorhidria, se constată că pepsina și factorul intrinsec sînt normale, ceea ce semnalează o secreție normală sau, eventual, o parțială și discretă insuficiență secretorie acidă.

În *gastrita atrofică* se constată o hipoclorhidrie marcată sau aclorhidrie după testul secretor maximal cu his-

tamină (0,04 mg/kilocorp) Kay, concomitent cu scăderea pepsinei și secreția normală de factor intrinsec — elemente sugestive pentru o insuficiență secretorie parțială, moderată, interesînd acidul clorhidric și pepsina.

În *atrofia gastrică* aclorhidria este absolută după testul Kay, concomitent cu absența totală a pepsinei gastrice, precum și a factorului intrinsec, realizînd insuficiența secretorie globală a mucoasei gastrice (acid clorhidric, pepsină și factor intrinsec).

Investigarea relațiilor dintre activitatea secretorie gastrică și aspectul histopatologic în gastritele cronice difuze fundice a arătat că secreția de HCl scade progresiv de la formele superficiale la cele atrofice complete. Scăderea secreției de pepsinogen nu este absolut paralelă cu cea a acidului clorhidric. Astfel, la bolnavii cu aclorhidrie, deși activitatea pepsică este absentă, pepsinogenul este prezent datorită faptului că celulele principale sînt dispuse mai profund și sînt afectate mai tardiv de procesul inflamator, în timp ce afectarea celulelor parietale de către infiltratul inflamator este precoce, întrucît ele sînt situate superficial. Cercetarea factorului intrinsec se poate face direct în suc gastric și indirect prin testul Schilling (absorbția intestinală a vitaminei B₁₂ marcată cu cobalt radioactiv). Scăderea factorului intrinsec este paralelă cu severitatea atrofiei gastrice.

Explorarea imunologică constă în dozarea anticorpilor anti-celule parietale și anticorpilor anti-factor intrinsec, în ser și suc gastric.

Diagnosticul pozitiv de gastrită cronică trebuie afirmat cît mai rar. Sub simptomatologia dispeptică de tip gastric se ascunde, de cele mai multe ori, ulcerul duodenal la tineri, cancerul gastric peste vîrsta de 40 de ani și nu rareori, în special la femei, manifestări digestive ale unei stări nevrotice. Criteriul histopatologic este fundamen-

tal în elaborarea diagnosticului de gastrită cronică, dar biopsia gastrică nu a devenit o metodă curentă de explorare. Modificări histologice pot exista adeseori în lipsa oricărei simptomatologii subiective. Pentru diagnostic se pot folosi o serie de teste *screening* care preced biopsia gastrică. Între acestea se practică, mai ales, investigațiile imunologice, pentru recunoașterea existenței unei gastrite cronice prin evidențierea anticorpilor anti-celulă parietală (absența însă a acestora nu exclude gastrita cronică).

Dacă după stimularea maximală cu histamină (testul Kay) rezultă aclorhidrie, sînt necesare dozarea pepsinei sanguine și, eventual, testul Schilling. Aceste determinări pot genera confruntarea mai multor situații. Se poate determina aclorhidrie asociată cu niveluri normale ale pepsinei sanguine, compatibile cu diagnosticul de gastrită cronică superficială. Este posibil să se constate aclorhidrie cu pepsinogen prezent, dar cu activitate peptică absentă și pepsină sanguină absentă ce orientează către o gastrită atrofică. Poate fi pusă în evidență o aclorhidrie cu pepsinogen absent, activitate peptică absentă și pepsină sanguină absentă, ca într-o atrofie gastrică. În sfîrșit, cînd acestei ultime situații i se adaugă lipsa factorului intrinsec sau malabsorbția intestinală a vitaminei B₁₂, devine posibilă afirmarea existenței unei atrofii gastrice avansate.

În cadrul testelor *screening* este inclus și examenul radiologic, care poate permite suspectarea atrofiei gastrice.

Diagnosticul diferențial al gastritei cronice se face cu ulcerul gastroduodenal și cu cancerul gastric, întrucît gastrita cronică poate împrumuta simptomatologia acestor boli, care trebuie excluse prin investigațiile complementare: examenul radiologic, eventual gastrofibroscopia (cu biopsie), studiul acidității gastrice și citologia gastrică.

Probleme de diagnostic diferențial pot fi puse de către gastrita granulomatoasă realizată de boala Crohn, ca și de bolile sistemice care infiltrază mucoasa gastrică, cum sînt boala Hodgkin, limfomul etc. În aceste cazuri diagnosticul este precizat prin biopsie și examene paraclinice specifice.

Simptome subiective de tip gastritic sînt adeseori acuzate de bolnavi nevrotici, la care insomnia, oboseala matinală, cefaleea însoțesc tulburările dispeptice.

Evoluție și complicații. Gastrita cronică și atrofia gastrică odată instalate sînt ireversibile, deși în anumite cazuri de anemie pernicioasă corticoterapia poate îmbunătăți absorbția vitaminei B₁₂. Bolnavii care răspund favorabil la corticoterapie au un titru crescut de anticorpi anti-celule parietale în ser.

Complicația cea mai redutabilă care survine în evoluția atrofiei gastrice este cancerul gastric, care are o frecvență de 5 ori mai mare decît la restul populației.

Tratament. *Măsurile generale* privesc combaterea sau suprimarea factorilor care intervin la apariția bolii, la întreținerea și dezvoltarea acesteia. Se va asigura o alimentație rațională, cu mese mici și repetate, alcătuite din alimente proaspete. Se vor îndepărta toate tulburările de masticatie, se vor corecta defectele dentare, se vor asana și trata infecțiile de focar buco-dentare și faringo-amigdalene. Medicamentele ulcerogene sînt contraindicate (acid acetilsalicilic, Fenilbutazonă etc.).

Dieta alimentară este instituită cu scopul de a cruța stomacul de un efort secretomotor excesiv. În gastrita cronică sînt recomandate supele de carne, borșul, făinoasele, legumele și zarzavaturile bine fierte, ouăle moi, laptele și derivatele sale, iaurtul, carnea slabă fiartă sau la grătar, compoturile și fructele coapte, prăjiturile de casă. Se exclud legumele bogate

În celuloză (țelină, fasole, castraveți, mazăre, varză), conservele de carne, mezelurile, vinatul, dulciurile concentrate, condimentele. Se va evita pregătirea alimentelor prin procedee culinare care folosesc prăjelile și rintașurile.

Tratamentul medicamentos corectează principalele tulburări ale bolii. Calmarea durerilor este adeseori obținută prin administrarea de antiacide, în mod paradoxal chiar atunci când există aclorhidrie. Se prescriu în acest scop săruri insolubile de magneziu și bismut, hidroxid de aluminiu și carbonat de calciu. Se pot, de asemenea, utiliza poțiuni calmante gastrice cu oxetazină sau procaină (procaină 1 g, anestezină 2 g, codeină fosforică 0,20, apă distilată 150 ml — 3 linguri/zi, înainte de mese) sau soluție Bourget (bicarbonat de sodiu 8 g, fosfat de sodiu 7,5 g, sulfat de sodiu 2,25 g pentru 1 000 ml apă — cite un pahar de 200 ml înainte de mese).

Grețurile și vărsăturile se combat cu proclorperazină (Emetiral^R — drajeuri de 5 mg și supozitoare de 5 mg și 25 mg — 15 mg până la 30 mg/zi, în 2—3 prize).

Gastrita cronică cu hipoaciditate sau aclorhidrie beneficiază în perioadele de acutizare inflamatorie de administrarea soluției Hayem (bicarbonat de sodiu 12 g, clorură de sodiu 8 g pentru 1 000 ml apă — 150 ml cu o oră înainte de mese). Administrarea în aclorhidrie, cu titlu substitutiv, de acid clorhidric oficial (soluție 3%) este inefficientă.

Se va corecta la nevoie carența marțială prin feroterapie orală, administrându-se glutamat feros (Glubifer^R, drajeuri de 100 mg — 1—3/zi).

Administrarea de vitamină B₁₂ se impune (atunci când se constată incapacitatea de absorbție a ciancobalaminei) pe cale intramusculară, la 2—3 zile, timp de 10—15 zile. În atrofia gastrică din anemia pernicioasă admi-

nistrarea vitaminei B₁₂ este obligatorie pentru corectarea tulburărilor hematologice, deși leziunile gastrice sînt neinfluențate.

Terapia sedativă (Bromoval, Pasinal, Extraveral), *hipnotică* (Ciclobarbitol, Dormital, Hipnagal, Nitrazepam) sau *tranchilizantă* (Meprobamat, Diazepam, Napoton) se dovedește deseori eficace la bolnavii nevrotici cu tulburări dispeptice.

GASTRITA CRONICĂ ANTRALĂ (GASTRITA DE TIP B)

Gastrita cronică antrală se poate defini ca o inflamație cronică difuză a mucoasei antrale (cu interesarea a cel puțin 2/3 din mucoasă), asociată frecvent cu metaplazie intestinală. La formularea diagnosticului de gastrită cronică antrală survin o serie de dificultăți legate de particularitățile morfo-funcționale ale mucoasei antrale, de lipsa unor criterii histopatologice precise, cît și de absența corelației acestor date cu testele care explorează secreția gastrică. Față de mucoasa fundică, mucoasa antrală prezintă două particularități: infiltratul bogat cu celule rotunde în *lamina propria* și numărul mic de glande pilorice sau antrale. Glandele pilorice sînt constituite din celule mucoide, asemănătoare celor din glandele fundice, cu un rol important în secreția de mucus, și din numeroase celule endocrine non-gastrinice și gastrinice (celule „G”), situate între celulele mucoide.

Interpretarea modificărilor histopatologice de la nivelul mucoasei antrale ține seama nu numai de aspectele morfofuncționale proprii ale acesteia, ci și de faptul că multe dintre criteriile histopatologice folosite pentru definirea gastritei antrale au fost stabilite prin studii efectuate pe fragmente de mucoasă obținute la gastrectomia pentru ulcer gastroduodenal sau la suspecti de carcinom gastric. Întrucît

nu au putut fi corelate observațiile morfologice cu cele care explorează secreția gastrică (acid clorhidric, pepsină, factor intrinsec), se încearcă estimarea funcției antrale prin determinarea cantitativă a gastrinei serice, dar această modalitate are caracter limitativ, întrucât, în ciuda scăderii masei de celule „G” din gastrita antrală, nivelul bazal al gastrinei este aproape de normal, ceea ce sugerează posibilitatea existenței și altor surse gastrinosecretante, în afara mucoasei antrale a stomacului. Gastrita antrală prezintă o evoluție extensivă cu leziuni care progresează către mucoasa fundică din regiunea corpului stomacului, hipoclorhidria sau aclorhidria fiind astfel expresia atât a scăderii secreției de gastrină, cât și a reducerii masei de celule parietale acidosecretante. Boala nu are un raport semnificativ cu vârsta bolnavului, iar patogenia imună nu poate fi incriminată în apariția sa (anticorpii anti-celule parietale fiind absenți).

Au fost descrise relativ constant leziuni de gastrită antrală la bolnavii cu ulcer gastroduodenal. În ulcerul gastric procesul ulcerativ se situează cu atât mai proximal, cu cât procesul de extindere a leziunilor de gastrită antrală este mai pronunțat. În ulcerul duodenal leziunile de gastrită sînt prezente cu precădere și au o intensitate medie în regiunea antropilorică, fără ca mucoasa fundică să fie afectată.

Relația dintre gastrita antrală și cancerul stomacului este cu atât mai evidentă, cu cât neoplasmul gastric se dezvoltă, cel mai frecvent, în regiunea antrală. Frecvența crescută cu care apare metaplazia intestinală la nivelul antrului trebuie corelată cu incidența crescută a carcinomului la acest nivel.

GASTRITA HIPERTROFICĂ GIGANTĂ (BOALA MÉNÉTRIER)

Este o boală rară, de etiologie necunoscută, caracterizată printr-o hi-

pertrofie gigantă a pliurilor mucoasei gastrice, uneori asociată cu pierdere excesivă de proteine prin mucoasa gastrică și hipoproteinemie consecutivă.

Anatomie patologică. Aspectul *macroscopic* (gastroscopic) este caracteristic prin pliurile gastrice hipertrofice atîngînd 1 cm lățime și 3—4 cm înălțime, amintind circumvoluțiile cerebrale. Hipertrofia pliurilor mucoasei gastrice este limitată la mucoasă și interesează cu precădere corpul stomacului, fiind mult mai marcată de-a lungul mării curburi, cu o întrerupere bruscă la marginea antrului. Aspectul microscopic constă în hiperplazia epitelului de suprafață și prezența unui infiltrat inflamator cronic cu leucocite polimorfonucleare și eozinofile în *lamina propria*, realizînd aspectul unei gastrite cronice superficiale. Cripte sînt chistice și au traiect sinuos, orificiile foveolare sînt lărgite, iar glandele fundice conțin un număr normal sau scăzut de celule parietale, concomitent cu creșterea numărului celulelor mucoase. Glandele fundice pot fi alungite, astfel încît în multe locuri penetrează *muscularis mucosae*, existînd o continuitate a porțiunii de glandă de sub *muscularis mucosae* cu porțiunea dilatată de deasupra acesteia.

Fiziopatologie. Pierderea de proteine prin mucoasa gastrică conduce la hipoproteinemie dacă sinteza compensatoare hepatică a proteinelor este depășită. Exsudația proteică nu este caracteristică obligatorie a gastritei hipertrofice, dar în unele cazuri se instalează rapid și are o evoluție severă (pierderi de 6—8 g pe zi).

Simptomatologie. Majoritatea bolnavilor acuză o senzație de disconfort epigastic, anorexie și greață, uneori un sindrom dureros de tip ulceros. Cînd pierderea proteică prin mucoasa gastrică este excesivă, se produce o

alterare severă a stării de nutriție, cu scădere ponderală marcată, edeme și ascită; alteori, se ivesc sîngerări gastrointestinale.

Examen de laborator. *Examenul radiologic* evidențiază pliuri gastrice enorme, mai ales de-a lungul mării curburi, care dispar spre antru. Pliurile gigante, cu dispoziție anarhică, simulează cancerul cu imagini lacunare și defecte marginale de umplere pe conturul curburii mari. Administrarea unei porțiuni gazogene și tomografia gastrică evidențiază îngroșarea apreciabilă a pereților gastrici.

Gastrofibrosopia confirmă existența pliurilor gigante pe marea curbura și absența interesării antrale. La insuflație cu aer, pliurile hipertrofice sînt persistente. Uneori, pot fi evidențiate ulceratii superficiale. Secreția gastrică acidă este normală,

uneori scăzută. Aclorhidria este expresia fie a gastritei superficiale, fie a atrofiei gastrice.

Citologia gastrică se efectuează atunci cînd se bănuiește neoplasmul (10% din bolnavii cu gastrită hipertrofică dezvoltă carcinom).

Hipoproteinemia interesează atît albuminele, cît și globulinele. Administrarea de albumină umană marcată cu ^{131}I relevă un *turnover* crescut al albuminelor serice și pierderea intestinală excesivă a acestora. Concentrația proteinelor în suc gastric atinge 9,1 mg/ml (normal 1,7 mg/ml).

Tratament. Administrarea de albumină umană este necesară pentru corectarea hipoproteinemiei, dacă aceasta nu răspunde la creșterea aportului de proteine. Uneori, exsudarea proteică gastrică poate fi corectată prin gastrectomie.

NEOPLASMUL GASTRIC

Neoplasmul gastric reprezintă cea mai frecventă localizare viscerală a bolii canceroase, atingând în unele regiuni ale globului pînă la jumătate din numărul total al tumorilor maligne viscerale. Răspîndirea pe glob este diferită în raport cu regiunea geografică, fiind recunoscută o incidență crescută în Chile, Japonia, Finlanda, Islanda și o redusă reprezentare în Egipt, Ceylon, Iugoslavia. Pentru diversitatea incidenței geografice a cancerului gastric sînt incriminați o serie de factori de mediu, între care un loc principal îl ocupă particularitățile regionale de pregătire și consumare a alimentelor. Se apreciază că un efect cancerigen important au hidrocarburile rezultate din prelucrarea alimentelor (pește afumat, grăsimi animale prăjite), consumul unor băuturi foarte fierbinți sau gazogene, excesul de alcool și condimente. Morbiditatea prin neoplasm gastric este de asemenea variabilă după regiunea geografică, dar și în funcție de vîrstă, frecvența cea mai mare situîndu-se în intervalul 50—70 de ani.

Etiopatogenie. Deși cauza neoplasmului gastric nu este cunoscută, numeroase studii experimentale, clinice

și epidemiologice tind, în mod unanim, a demonstra intervenția, concomitentă sau succesivă, asociată sau izolată, a numeroși factori. Între aceștia, mai frecvent sînt implicați: factorii genetici, factorii de mediu și anumite boli preexistente.

a) *Factori genetici.* Incidența factorilor genetici în apariția cancerului gastric este tot mai mult admisă, încercîndu-se demonstrarea prezenței unei anumite susceptibilități pentru a realiza boala. În acest sens sînt sugestive constatările privitoare la incidența crescută a cancerului gastric la membrii unei aceleiași familii. Pare posibil ca paralel cu gena să participe și unele schimbări în structura unor proteine constitutive (Boc-kus). Boala este mai des întîlnită la gemenii monoziгоți decît la cei heteroziгоți, iar descoperirea simultană a cancerului gastric la gemenii uniovulari a fost de asemenea semnalată. Este cunoscută existența mai frecventă a cancerului gastric într-o anumită decadă a vieții, la mai mulți indivizi din aceeași familie, comparativ cu populația generală.

Neoplasmul gastric este sensibil mai frecvent la indivizi cu grup sanguin A,

localizarea fiind mai ales pilorică și apariția după vîrsta de 50 de ani. Absența substanței de grup A în sucul gastric și saliva acestor bolnavi constituie un argument în sprijinul acestei ipoteze, întrucît este cunoscută transmiterea genetică a sistemului secretor de substanțe A și B.

b) *Factori de mediu*. Relațiile privind intervenția factorilor de mediu au fost obținute din numeroase și ample studii epidemiologice, efectuate în diferite regiuni ale globului. Este menționat adesea raportul direct existent între frecvența crescută a bolii în unele regiuni (Japonia, Islanda) și obișnuința alimentară locală (felul alimentelor, modul lor de preparare, compoziția minerală a apei etc.), precum și nivelul economic de dezvoltare al zonei.

S-a formulat, de asemenea, o corelație între apariția cancerului gastric și consumul excesiv sau unilateral de pește afumat și grăsimi prăjite (bogate în hidrocarburi), menționîndu-se rolul important pe care-l are chiar numai alimentația unilaterală. Au fost semnalate creșteri ale incidenței în zonele cu modificări chimice și fizice ale apei (apă moale sau iradiată) sau ale solului (bogat în turbă). Relația neoplasmului gastric cu factorii de mediu este demonstrată și de constatarea că pentru aceleași grupe de populație, cunoscute ca avînd o incidență crescută, schimbarea zonei geografice este urmată, în unele cazuri, de reducerea riscului de cancerizare, caracteristică ce este transmisă și descendenților lor.

Cu toată importanța rolului factorilor de mediu în apariția cancerului gastric, sînt încă greu de precizat în ce mod și cu ce pondere intervin aceștia, care este efectul cancerigen în funcție de durata lor de acțiune, asocierea altor condiții și „fondul gastric” al individului.

c) *Alte boli favorizante* sînt acele modificări sau procese gas-

trice, ereditare sau dobîndite, care conferă un potențial crescut apariției neoplasmului gastric. Aceste stări majorează rata de probabilitate a apariției neoplasmului, comparativ cu aceeași posibilitate pentru o mucoasă gastrică normală. Importanța prezenței și determinării acestor stări precanceroase constă în reducerea coeficientului de risc carcinogenic odată cu îndepărtarea lor, cu izolarea condițiilor care le-au produs sau cu adoptarea unor măsuri de tratament și supraveghere continue. Aceste boli sînt anemia pernicioasă și polipul adenomatos gastric.

Anemia pernicioasă crește în mod semnificativ frecvența apariției cancerului gastric față de martori (între 5 și 20%). În genere, la acești bolnavi tumoarea neoplazică este polipoidă, solitară sau multiplă, cu localizare preponderentă în corpul gastric. Ea se realizează mai lent, fiind precedată de atrofia mucoasei gastrice, dispariția celulelor parietale și instalarea aclorhidriei. Pentru diagnosticul precoce a fost semnalată valoarea examenului citologic exfoliativ.

Substratul genetic al celor două afecțiuni — anemia pernicioasă și neoplasmul gastric — este sugerat de existența unor familii cu prezența concomitentă a celor două boli, cu un eventual factor predispozant comun (Koster).

Polipoza gastrică constituie tumoarea benignă a stomacului care are cel mai crescut potențial de malignizare. Relația sa cu neoplasmul implică posibilitatea existenței inițiale a unui cancer gastric formă polipoidă, eventuala lor coexistență sau malignizarea reală a unui polip benign. În aceste condiții folosirea complexă a mijloacelor de investigație paraclinică devine obligatorie, după cum supravegherea sistematică și îndelungată a bolnavului este absolut necesară.

Afirmarea benignității unui polip gastric implică o mare răspundere, mai ales când este vorba de formațiuni peste 2 cm, singure sau multiple, cu un risc mult crescut de degenerare malignă. Este demonstrat — prin studii endoscopice sistematice și de lungă durată — că polipoza gastrică cu formațiuni mai mici de 2 cm, dispune de o evoluție benignă o foarte îndelungată perioadă de timp.

1/2 Anatomie patologică. Aproximativ jumătate din localizările cancerului de stomac privesc pilorul și antrul piloric, un sfert fiind situate la nivelul micii curburii, iar restul în zona cardiei, a marii curburii și marii tuberozități, pe perețele anterior și posterior al stomacului.

1/4 Aspectul macroscopic este diferit în stadiul de debut față de formele avansate ale cancerului gastric.

1/4 În stadiul de debut modificările sînt vizibile numai la deschiderea stomacului, fie sub forma unei zone indurate, depresive și neulcerate, fie sub cea a unei ulceratii cu pereți duri, înconjurată de o suprafață hiperemică.

În stadiile avansate, de obicei depășite din punct de vedere chirurgical, sînt descrise următoarele aspecte (Borrmann):

a) cancerul vegetant (conopidiform), de aspect tumoral neted sau anfractuos, care se proiectează în cavitatea gastrică (frecvent adenocarcinom);

b) cancerul ulcerant cu margini neregulate ale craterului, situat într-o zonă dură, rigidă, infiltrată, care generează hemoragii și perforații (adenocarcinom);

c) cancerul infiltrativ, mai ales sub formă de schir, cu infiltrație de duritate lemnoasă ce evoluează către stenoză retractilă. Linita plastică reprezintă o infiltrație fibroasă difuză și totală a pereților, cu transformarea stomacului într-un tub de consistență fermă și aspect cartilaginos. Metastazele peritoneale și ovariene sînt frecvente;

d) cancerul ulcero-infiltrativ este o formă tumorală mixtă.

Aspectul microscopic cuprinde în principal următoarele tipuri: carcinomul pornit de la țesutul epitelial; sarcomul provenit de la țesutul conjunctiv; leiomiosarcomul provenit de la țesutul muscular; limfomatosarcomul provenit din țesutul limforeticular; angiosarcomul provenit din țesutul vascular.

CARCINOMUL

Microscopic, această formă a cancerului gastric cunoaște următoarele diferențieri:

— adenocarcinomul pornit din celulele glandulare gastrice mucosecretaute sau din metaplaziile epiteliale de tip intestinal (cu frecvența cea mai crescută);

— carcinomul trabecular cu orientare în trabecule sau cordoane și dezvoltare anarhică a celulelor epiteliale;

— cancerul coloid ce se remarcă prin încărcarea celulelor epiteliomatoase cu o substanță mucidă, gelatinoasă;

— carcinomul encefaloid cu evoluție rapidă, intens malign, ce prezintă zone întinse de necroză;

— schirul gastric cu o consistență fermă, retractorii evidente și îngroșare pronunțată a mucoasei;

— linita plastică care produce o îngroșare a întregului perete gastric;

— carcinoamele argentafine, foarte rare.

SARCOMUL

Sarcomul este întâlnit sub următoarele aspecte anatomopatologice:

— limfosarcomul pornit de la celule limfoblastice, care generează mari zone de necroză;

— limfomatosarcomul dotat cu mare capacitate mitotică;

— leiomiosarcomul cu aspect fascicular.

Clasificarea microscopică privește diferențierea celulară a tumorii și are următoarele forme (Broders):

a) *Gradul I*: cancer cu diferențiere celulară predominantă a tumorii și dispoziție tubulară de tip benign;

b) *Gradul II*: Cancer cu epiteliul pluristratificat, papila în lumen și dispoziție tubulară neregulată;

c) *Gradul III*: cancer cu dispoziție pluristratificată, neregulată, a celulelor, între care se disting elemente tubulare.

d) *Gradul IV*: cancer cu dezordine celulară totală, dispoziție neregulată, fără elemente de tip adenomatos.

Aspectul endoscopic. Ca urmare a folosirii endoscopiei și endobiopsiei dirijate, formele anatomopatologice ale cancerului gastric au fost clasificate în mod diferit, cu scopul de a ilustra atât valoarea posibilităților de diagnostic, cât mai ales condiția de supraviețuire postoperatorie. O astfel de clasificare corelativă este următoarea:

a) Prezența procesului neoplazic numai la *epiteliul mucoasei* (fără afectarea membranei bazale) reprezintă cancerul *in situ*, care nu poate fi depistat macroscopic.

b) Prezența procesului neoplazic în *mucoasă și submucoasă* (fără afectarea musculoasei) reprezintă cancerul *incipient*, care poate fi depistat prin investigații curente (endoscopie, biopsie, citologie, radiologie) și care beneficiază de o proporție de peste 90% supraviețuire la 5 ani după operație. Această formă poate prezenta tipurile: excrescent sau protruziv, superficial (supradenivelat, plat și subdenivelat), ulcerat, asociate.

c) Prezența procesului neoplazic în *mucoasă, submucoasă și musculoasă*, realizează formele vegetante, ulcerovegetante și ulcerate, decelabile mai ales prin endoscopie, biopsie și citologie.

d) Prezența procesului neoplazic în *mucoasă, submucoasă, musculoasă și*

seroasă constituie forma de cancer avansat, infiltrativ, decelabil radiologic și cu un coeficient de supraviețuire de numai 8%.

Sînt cunoscute următoarele modalități de *propagare a tumorii*:

a) *Propagarea pe cale directă*, extensivă sau prin contiguitate (cancer infiltrativ), are loc la nivelul organelor limitrofe stomacului, în funcție de localizarea gastrică. Astfel, în localizarea antrală și a miciei curburi sînt invadate ficatul, vezicula biliară, pancreasul, iar în localizările pe marea curbură și fața ventrală, colonul, pediculul splenic. Infiltrarea neoplazică a esofagului terminal, a aortei abdominale sau pilierilor diafragmului este întîlnită în localizările cardio-tuberozitare.

Sînt descrise trei stadii de propagare locală a tumorii:

— *Stadiul I*: proces limitat la mucoasă, submucoasă și musculară.

— *Stadiul II*: proces ce cuprinde toate straturile peretelui gastric (inclusiv seroasa).

— *Stadiul III*: proces ce invadează organele învecinate.

b) *Propagarea pe cale limfatică* se realizează prin două mecanisme: embolii limfatice și permeabilitate limfatică.

Embolia limfatică este în general precoce, afectează 1—2 ganglioni învecinați (ganglionii pilorici), iar căile limfatice sînt permeabile. Afectarea ganglionului supraclavicular stîng reprezintă semnul Virchow-Troisier (drenaj limfatic prin canalul toracic).

Permeabilitatea limfatică este mecanismul cel mai obișnuit de propagare a tumorii, atât ascendent, cât și descendent. Metastazarea neoplazică descendentă este consecința obstrucției canalelor limfatice, cu creșterea retrogradă a presiunii și inversarea direcției de deplasare a limfei, împreună cu celulele neoplazice mobilizate din țesutul tumoral. În acest fel tumoarea

se propagă la peritoneu, epiploon, fundul de sac Douglas, ganglionii inghinali și aortici, ovar (tumoarea Krukenberg).

c) *Propagarea pe cale sanguină* este tardivă, multiplă, diseminată (plămîni, vase, rinichi, creier, meninge, piele).

d) *Propagarea prin transplantare* este rară, rezultînd din utilizarea unor mijloace instrumentale ce pot determina însămînțarea la distanță (laparotomie, laparoscopie, paracenteze etc.).

Simptomatologie. În neoplasmul gastric manifestările clinice au caracter nespecific și sînt cu atît mai necaracteristice, cu cît boala este mai precoce, în stadiul său de debut, fapt pentru care nu rareori bolnavii solicită consultul medical tardiv față de momentul optim terapeutic. Pe de altă parte, afirmarea existenței bolii implică folosirea unor modalități complexe de diagnostic, întrucît sînt forme de cancer cu evoluție simptomatică destul de îndelungată, iar întrunirea tuturor semnelor și simptomelor, considerate comune, se produce adesea într-un stadiu depășit din punct de vedere terapeutic.

Manifestările clinice sînt apreciate și interpretate în funcție de momentul evolutiv al bolii: perioada de debut și perioada de stare.

Perioada de debut. Manifestările clinice ale perioadei de debut sînt considerate în funcție de două forme clinice distincte: forma latentă clinic și forma cu manifestări clinice.

a) *Forma latentă clinic* se caracterizează prin absența oricăror manifestări clinice în perioada evoluției leziunilor neoplazice către mucoasa și submucoasa stomacului. Latența clinică de debut a acestei forme de neoplasm gastric conduce la depistarea sa tardivă, cînd semnele sugestive ale bolii sînt hematemeza și melenă, proeminarea tumorii în lumen, metastazele la distanță etc. Depistarea bolii în această formă este întîmplătoare, cu

prilejul efectuării unor investigații sistematice, de masă.

b) *Forma clinic manifestă* în perioada de debut, posibilă pentru o depistare precoce, se prezintă la rîndul ei sub două modalități: *nedureroasă și dureroasă*.

Forma clinic manifestă fără fenomene dureroase cuprinde o suită de tulburări a căror prevalență în tabloul simptomatologic este variabilă.

Tulburările de apetit ajung pînă la anorexie, care este întîlnită în cele mai multe forme de cancer gastric, încă de la debut și cu o durată de cîtiva ani. Ea se traduce la început fie sub forma de sațietate survenită după consumul unor mici cantități de alimente, fie sub forma unei anorexii selective (dezgust, repulsie) pentru proteine și grăsimi animale sau chiar pentru pîine (datorate anacidității). Ulterior anorexia devine totală.

Tulburările dispeptice cuprind un ansamblu de manifestări necaracteristice (disconfort epigastic, balonare abdominală postprandială, greață, pirozis, eructații, regurgitații, vărsături) a căror trăsătură comună o constituie persistența fenomenelor ce devin constant progresive. Adesea aceste manifestări sînt greșit interpretate ca aparținînd gastritei cronice, colonului iritabil sau colecistopatiilor cronice litiazice.

Tulburările de deglutiție sînt prezente ca fenomen clinic de debut în localizările neoplazice eso-cardio-tuberozitare și resimțite de bolnav sub forma unei presiuni retrosternale distale, cu fuse la deglutiție, ce poate ajunge pînă la disfagie absolută. În unele cazuri tulburările de deglutiție sînt consecința reflexelor spastice sau a unei esofagite distale, ca manifestări de însoțire în localizările canceroase situate la distanță.

Hemoragia digestivă superioară și anemia sînt mai rar întîlnite în perioada de debut a cancerului gastric.

Stenoza pilorică precoce este inițial funcțională, dar devine destul de rapid organică, cu greață și vărsături sistematizate.

Tulburările de tranzit, sub formă de diaree sau constipație, sînt inconstant însoțite de un sindrom dureros abdominal de tip colicativ.

Febra este prelungită și tenace în unele forme de debut, rare, ale cancerului gastric.

Manifestările de mai sus sînt izolate sau se încadrează într-o alterare complexă a stării generale, cu scădere în greutate, astenie psihică și fizică, subfebrilitate, tulburări de tranzit, flebite migratorii. În mod obișnuit, toate acestea nu sînt corectate prin tratamentul simptomatic aplicat, sînt tenace și se accentuează pe măsura evoluției, în ciuda măsurilor întreprinse.

Forma clinic manifestă cu fenomene dureroase realizează două tipuri clinice diferite: durere de tip ulceros și durere neulceroasă.

Forma cu manifestări dureroase de tip ulceros reproduce parțial ritmul și periodicitatea ulcerului gastroduodenal cu perioade active și de acalmie, cu răspuns bun la medicația alcalină-antiacidă și antisecretorie-antispastică, fiind mai frecvent întâlnită în neoplasmul ulcerat sau ulcero-vegetant, situat pe mica curbura sau fața posterioară a stomacului.

În forma dureroasă de tip neulceros, fenomenele algice sînt nespecifice, nesistematizate, fără ritm și periodicitate.

Perioada de stare. Manifestările clinice din perioada de debut devin în mod obișnuit mai intense și mai frecvente în perioada de stare, iar în unele cazuri își pot semnală apariția numai în această perioadă, care se plasează de regulă în afara posibilităților terapeutice.

Sindromul dispeptic este aproape constant în această perioadă, deși au fost depistate cancere la bolnavi fără

simptome dispeptice. Ele devin severe și aproape permanente, fiind tot mai dificil de calmat cu ajutorul medicației simptomatice.

Durerile, mai ales epigastrice, devin violente în cazul propagării neoplasmului la plexul solar sau se extind în suprafață cînd tumoarea evoluează metastatic spre viscerele învecinate, cavitare sau parenchimatoase. În unele cazuri se remarcă absența durerii.

Vărsăturile sînt mai ales alimentare, dar sînt descrise și unele ce survin dimineața, fără greață și efort, cu aspect fluid, cunoscute sub denumirile de „vărsături cu apă canceroasă”. Eructatiile devin tot mai frecvente și mai fetide, datorită fermentațiilor din cavitatea gastrică, dezvoltate în condițiile aclorhidriei. Cînd procesele gastritice produc disrupții vasculare, vărsăturile au aspect de „zaț de cafea”, mai rar sînt semnalate hematemezele abundente sau cu aspect cataclismic. Manifestările clinice se instalează mai precoce în evoluția neoplasmului gastric cu localizare antropilorică, pe mica curbura și în zona cardiei.

Examenul clinic general obiectivează starea de emaciere a bolnavului, culoarea sa galben-pai sau murdar-teroașă, starea subfebrilă și, eventual, edemele în perioada cașectică.

Examenul clinic al abdomenului pune în evidență adesea o formațiune tumorală dură, neregulată și imobilă, situată epigastric mai ales în dreapta liniei mediane (localizare antropilorică) sau în stînga acesteia (localizare pe fața posterioară sau marea curbura). Prezența tumorii epigastrice sau absența sa nu pot confirma sau, respectiv, infirma diagnosticul de cancer gastric, întrucît există forme avansate de neoplasm de stomac fără tumoare palpabilă, după cum există tumori localizate epigastric, fără ca acestea să reprezinte un neoplasm gastric.

Prezența adenopatiilor metastazice limitează eficiența oricărei măsuri te-

rapeutice chirurgicale destinate neoplasmului, fiind situate mai ales la distanță (pachet ganglionar metastazic supraclavicular stîng și în axila stîngă, adenopatie inghinală etc.). Uneori, la palparea peretelui abdominal se descoperă metastazele peritoneale.

Dificultățile și erorile ce survin în diagnosticul cancerului gastric pornind de la manifestările sale clinice sînt datorate cu precădere tendințelor de a acorda credit absolut unor date, semne și simptome care majorează gradul de risc al instalării procesului tumoral: apariția cancerului după vîrsta de 50 de ani, scăderea ponderală, inapetența selectivă pentru proteine animale, precum și eventuala asociere a unui ulcer duodenal cu un cancer gastric.

Examene de laborator. Principalele examene paraclinice ce se folosesc în vederea stabilirii diagnosticului de cancer gastric, diferențiat aplicate în funcție de particularitățile clinice ale bolii, sînt: examenul radiologic, examenul endoscopic și endobiopsia gastrică, citologia gastrică exfoliativă, examenul secreției gastrice.

a) *Examenul radiologic.* Pentru diagnosticul cancerului gastric în stadiul său precoce, investigația radiologică este de primă importanță.

În *perioada de debut*, principalele aspecte radiologice întîlnite sînt: *rigiditatea, modificările pliurilor mucoase, spasmul și eroziunile*. Rigiditatea se constată, mai ales, pe segmentul orizontal al miciei curburi sau la nivelul unghiului sub forma unei zone peste care unda peristaltică sare (semnul „scîndurii pe valuri”), zonă al cărei contrast, față de cele normale, se accentuează prin administrarea de opiacee (morfină) sau metaclopramidă (Primpéran, Reglan). Modificările mucoasei, constatate mai frecvent la nivelul antrului, se referă la îngroșări ale pliurilor (segmentare, nodulare sau pseudopolipoidale), cu alterarea auto-

plasticii, prezența traiectelor neregulate, pliuri fără suplețe, infiltrate care se opresc la un anumit nivel.

În *perioada manifestă*, modificările constatate la examenul radiologic exprimă faza avansată a cancerului gastric: *rigiditatea, nișa malignă, imaginea lacunară*. Rigiditatea este akinetică și inextensibilă cînd stomacul este plin cu bariu, cu mici neregularități marginale și chiar imagini de semiton. Ea poate fi încastrată, cu aspect de treaptă sau „în platou”, depășind conturul stomacului, mai rar aflîndu-se în cadrul acestuia. Numai în limita plastică stomacul este mic, rigid, fără relief.

Nișa malignă se deosebește de cea benignă prin aceea că apare adesea pe o zonă rigidă, infiltrată sau vegetantă, retrasă din conturul gastric. De obicei lărgimea depășește adîncimea sa, baza avînd un diametru dublu față de adîncime. Se situează frecvent pe curbura mică în porțiunea sa orizontală și este de dimensiuni mari. Pliurile mucoasei sînt întrerupte, rigide, retractate și fixe în zona perulceroasă. Sînt cunoscute ca maligne forma de „nișă încastrată” situată pe un placard de infiltrație tumorală, „nișa în lacună” prezentă pe o formațiune vegetantă și „nișa în menisc” („nișa cu burelet”, „ulcerația în sa”), produsă la nivelul unui proces vegetant ulcerat.

Imaginea lacunară constituie un defect de umplere a stomacului cu un contur șters și mucoasă limitrofă rigidă și infiltrată, reprezentînd frecvent un cancer, formă vegetantă, cu extremități „în pieptene” sau „pinten”. Cînd formațiunea vegetantă se situează pe fața gastrică, pliurile gastrice au în apropierea tumorii aspect de „măciucă” sau „limbă de clopot”.

Topografia cancerului gastric prezintă o deosebită însemnătate din punctul de vedere al procedului tehnic chirurgical ce trebuie adoptat, fapt pentru care examenul radiologic își sporește importanța.

— *Cancerul cardiei și mării tuberozități* se manifestă mai de timpuriu, cu cât este situat mai aproape de joncțiunea esogastrică. Localizarea cea mai frecventă este cea subcardială, care invadează precoce cardia, infiltrează mica curbura și îndeosebi fața posterioară. Punga gastrică de aer prezintă importante modificări, contururile medial și inferior fiind întrerupte, cu margini neregulate, arciforme, corespunzătoare forme și conturilor formațiunii pe care o delimitează. Alteori puna de aer se „termină” brusc, nefiind prezentă decât în zona supero-externă a fornixului. Absența aerului din fornix se observă în cazurile de infiltrări ale cardiei și esofagului terminal, care mențin sfincterul în permanență deschis, încît aerul înghițit este imediat expulzat prin esofag. Punga de aer este foarte voluminoasă, atunci cînd prezența tumorii jenează prin mecanism de supapă evacuarea aerului înghițit („aer blocat”). Pasajul baritat prin esofagul inferior și cardia poate arăta îngustarea traiectului în esofagul terminal, traiect angular al bariului impus de rigiditățile pereților, deviere a curentului baritat impusă de sediul și forma tumorii, deschiderea unghiului cardiotuberozitar (în tumorile supracardiale).

Rigiditatea segmentului distal al esofagului cu imagini lacunare, ca și prezența unei nișe „în lacună” sau „în cascadă” gastrică pot fi revelatoare pentru localizarea proximală.

— *Cancerul de fornix* constituie localizarea cu evoluția cea mai lentă — mult timp rămînînd nedescoperit („cancere tăcute”) —, dar cu tendința la sîngerare. Tumoarea se poate evidenția prin contrast aeric sau prin mărirea distanței dintre puna de aer gastrică și cupola diafragmatică determinată de interpunerea tumorii. Produce rar fistule gastro-pleurale sau gastro-pericardice.

— *Cancerul corpului gastric* ocupă locul al doilea, ca localizare, după cea antropilorică, frecvența scăzînd pe măsură ce sediul se îndepărtează de mica curbura. Localizarea pe segmentul vertical al mării curburii pare a fi destul de rară. Semnul precoce îl constituie întreruperea continuității conturului miciei curburii, cu o denivelare bruscă retrasă din contur, căreia îi corespunde o modificare a pliurilor din vecinătate. Forma vegetantă și cea ulcerată permit un diagnostic radiologic relativ mai lesnicios, comparativ cu forma infiltrativă, unde este greu de apreciat gradul distensiei parietale la o supraîncărcare cu bariu. În timpul evoluției, modificărilor proprii ale tumorii gastrice li se adaugă cele extrinsece, datorate afectării ganglionilor celiaci și metastazelor hepatice, care produc amprente și deplasări.

— *Cancerul porțiunii orizontale* a stomacului este primitiv sau se produce prin extinderea de la corp, fiind sediul unde imaginile de nișă benignă trebuie urmărite pînă la dispariție. Leziunile inițiale sînt mai ales pe mica curbura, dar apoi cuprind rapid fețele gastrice, determinînd o infiltrare circulară, stenoizantă de diferite grade. Extinderea se produce spre *angulus*, în sens distal, pilorul fiind o barieră în calea procesului malign. Evacuarea gastrică poate fi tulburată de formațiuni vegetante sau infiltrative antropilorice ce condiționează dificultăți de eliminare a conținutului gastric (pilor stenotic), fie insuficiență sfincteriană (pilor beant). Segmentul distal gastric se poate ascensiona sau prezintă un aspect sinuos („în S culcat”, „în melc”, „în ceainic” etc.).

Cancerul piloroantral poate evolua bistadial: faza prestenotică, cu sindrom dispeptic și alterarea stării generale, și faza de stenoză, cu vărsături alimentare și clapotaj gastric. Radiologic, se prezintă sub formă de ulceratie

(nișă încastrată), imagine lacunară (amputație) și zonă infiltrativă, rigidă, akinetică. Forma schiroasă a cancerului gastric se prezintă radiologic ca o imagine tubulară, rigidă și neregulată, cu pereți retractați.

b) *Examenul endoscopic și endobiopsic*. Endoscopia gastrică constituie o investigație paraclinică de valoare în diagnosticul neoplasmului de stomac, în stadiile sale evolutive, dar mai ales pentru recunoașterea formelor sale incipiente. Realizată la început cu gastroscopul rigid, practica endoscopică beneficiază astăzi de folosirea gastrofibroscopului (cu fibre de sticlă flexibile și lumină rece), apt a se rota pînă la 110 grade, ceea ce permite o explorare completă a stomacului. În noile condiții tehnice de investigație endoscopică, posibilitățile de diagnostic precoce au ajuns la peste 90%.

Examenul are indicație absolută cînd:

- există bănuiala de neoplasm gastric, iar investigația radiologică este neconcludentă;

- ulcerația gastrică este persistentă la testul terapeutic, este voluminoasă și pune problema de diagnostic diferențial;

- examenul radiologic semnalează o zonă rigidă la nivelul stomacului;

- sînt necesare urmărirea și diferențierea polipilor gastrici cu un diametru sub 2 cm, în genere cu prognostic bun;

- există modificări semnificative hipertrofice sau atrofice ale pliurilor mucoasei, apar spasm persistent pe marea curbura sau eroziuni numeroase la examenul radiologic;

- se efectuează depistarea în masă, la familiile și în zonele cu incidență neoplazică mărită;

- sînt prezente semne de hemoragie digestivă, dar cauzele acesteia nu sînt precizate.

Contraindicațiile se referă la limitele impuse de manevrele endoscopice

în prezența unor situații deosebite: deformări ale coloanei vertebrale, procese ale esofagului (varice, diverticuli, stenoze), leziuni ale cardiei, boli mediastinale, boli cardiovasculare severe, displazii gastrice, stări septice, cașexie, hemoragii digestive cu stare de șoc.

Endoscopic, cancerul gastric ulcerat se prezintă ca un crater cu o bază de implantație largă și neregulată, cu marginile zdrențuite sau nodulare, cu fundul acoperit de zone cu țesut de granulație, mucus și sînge. Pliurile mucoasei, dezordonate și neregulate, se opresc la o distanță oarecare de ulcerație. Această imagine se distinge net de cea a ulcerului gastric benign, cu fundul albicios acoperit de mucus, cu margini rotunde și regulate, în contact cu pliurile mucoasei, suple și imobile, care converg către leziune. Limfosarcomul gastric evidențiază o mucoasă gastrică modificată simetric, dispersă. Carcinomul infiltrativ al stomacului se remarcă prin caracterul rigid al zonei la insuflarea cu aer, iar leiomiomul printr-o suprafață circulară rigidă, ulcerată central. Examenul endoscopic constituie un mijloc de explorare curentă pentru depistarea în masă a cancerului gastric, acolo unde precocitatea leziunilor mucoasei nu permite evidențierea lor prin examinare radiologică.

Endobiopsia se poate efectua prin aspirație, cu o sondă specială, sau în mod dirijat cu ajutorul fibroscopului, prelevînd material de la nivelul procesului tumoral, în vederea examenului anatomopatologic. Un rezultat negativ nu exclude însă diagnosticul de neoplasm gastric.

c) *Citologia gastrică exfoliativă*. Această metodă este folosită mai ales anterior explorării endoscopice și endobiopsice, dar și cînd acestea nu pot fi efectuate din diferite motive. Deși i s-au reproșat acestei investigații rezultate fals-pozitive sau fals-negative, ea rămîne utilă.

în diagnosticul cancerului gastric incipient.

Pentru creșterea eficienței sale diagnostice, este recomandabil ca spălătura gastrică să se realizeze dirijat prin fibroscop în zona suspectă de infiltrație neoplazică. Calitatea lichidului de spălătură gastrică este îmbunătățită dacă soluției de lavaj i se adaugă substanțe care favorizează exfolierea celulelor neoplazice din zona afectată de tumoare (alfa-chemotripsină, acid aceto-salicilic, acid acetic), extracția făcându-se în mod obișnuit cu o sondă Einhorn. Tehnicile abrazive ce folosesc raclajul mucoasei (peria gastrică, balon etc.) pot ameliora diagnosticul pozitiv numai în acele zone tumorale care nu sînt acoperite de țesuturi intens necrozate, dar au provocat accidente hemoragice. Indiferent de modalitatea recoltării, materialul este supus studiului după colorare cu metodele Papanicolaou, hematoxilină-eozină, Giemsa și, eventual, cito-chimic. Interpretarea rezultatelor trebuie făcută cu mult discernămint, întrucît rezultate fals- pozitive pot fi date de celule bănuite a fi neoplazice datorită prezenței unui metabolism mai activ pentru unele celule ale mucoasei normale gastrice, din gastritele atrofile și ulcerul gastric pe cale de vindecare, din faringe și esofagul superior.

Tehnica de examen este îmbunătățită valoric prin cercetarea fluorescenței elementelor celulare din suc gastric, produsă prin administrarea prealabilă de tetraciclină.

d) *Examenul secreției gastrice.* Semnificativă pare a fi existența unei hipo- sau chiar aclorhidrii care poate fi prezentă pînă la 80% din bolnavii cu cancer gastric. După unele statistici la aproape 1/3 din totalitatea cazurilor aciditatea este normală. Pentru aprecierea veridică a acidității, stimularea secreției trebuie făcută „maximal” cu histamină (0,04 mg/kilocorp), ținîndu-se seama

că aproape 1/4 din populația normală are secreția spontană hipoacidă sau anacidă.

În cancerul gastric modificările secretorii cel mai frecvent întîlnite sînt: debitul orar acid în secreția bazală scade sub 1 mEq/oră; debitul orar acid la stimulare maximală cu histamină este de 10 mEq/oră, raportul dintre debitul orar bazal și debitul orar posthistaminic este de 0,1.

Examenul sucului gastric de stază evidențiază prezența de acid lactic, bacili Boas-Oppler, sarcine și levuri datorită aclorhidriei, dar fără relație cu prezența eventuală a neoplasmului. Sedimentul sucului gastric conține numeroase epitelii, leucocite și hematii, iar testul pentru prezența hemoragiilor oculute este frecvent pozitiv.

Activitatea lacticdehidrogenazei din suc gastric al bolnavilor cu neoplasm de stomac este crescută, ca și activitatea glicuronidazei, fără ca această creștere să fie patognomonică pentru cancerul gastric.

e) *Alte examene.* Examinarea sîngelui periferic semnalează prezența unei anemii hipocrome, microcitare, feriprive, datorită atît tulburărilor de absorbție, cît și pierderilor prin sîngerări cronice. Viteza de sedimentare a hematiilor nu are semnificație în formele incipiente de cancer gastric.

Hemoragiile oculute prezente în scaun au valoare orientativă.

Diagnostic pozitiv. Formularea diagnosticului pozitiv de cancer gastric rezultă din coroborarea datelor clinice și paraclinice existente.

În condițiile unor semne sugestive de neoplasm gastric cu explorări diagnostice negative, abandonarea bolnavului constituie o gravă eroare. Adoptarea modalităților de cercetare sistematică, periodică și complexă a bolnavilor bănuți de cancer gastric devine, în condițiile prezente, obligatorie, cooperarea bolnavului în această direcție fiind de o importanță majoră.

Diagnostic diferențial. Problemele de diagnostic diferențial al neoplasmului de stomac sînt, de cele mai multe ori, evocate înaintea utilizării mijloacelor actuale de explorare sau decurg din folosirea defectuoasă a unor tehnici de examen și din unele interpretări greșite. Diagnosticul diferențial de cea mai mare dificultate îl constituie aprecierea benignității sau malignității unei ulceratii sau formațiuni tumorale gastrice. Formațiunile benigne sînt adesea bine delimitate, dar acest caracter nu poate fi considerat definitoriu, fapt pentru care în asemenea cazuri este indicată rezecția.

Dificultăți de diagnostic sînt create de corpuri străini din cavitatea gastrică, sifilisul și tuberculoza gastrică, gastrita hipertrofică cu pliuri gigante, stenoza pilorului prin hipertrofie musculară, cicatricele retractile după ulcer duodenal etc. Aceste dificultăți devin mai ample în prezența unor tumori benigne (schwannome, fibroame, angioame) sau a unor determinări gastrice pentru unele limfoame maligne.

Ulcerul gastric se diferențiază pe baza caracterelor nișei și a evoluției la proba terapeutică, dar se urmărește periodic timp de mai mulți ani după dispariția nișei (vezi paragrafele referitoare la ulcerul gastric).

Evoluție. Neoplasmul gastric are o evoluție variabilă, de la cîteva luni la cîteva ani, în funcție de tipul anatomopatologic, de forma și localizarea tumorii, de momentul descoperirii sale, de frecvența și rapiditatea apariției complicațiilor și, mai ales, de severitatea acestora.

Complicații. Cele mai redutabile complicații ale bolii sînt fenomenele hemoragice și tulburările complexe produse prin penetrația procesului neoplazic în organele și țesuturile limitrofe stomacului, prin metastazare limfatică și sanguină. Fenomenele hemoragice sînt reprezentate de sîngerări digestive — la început sub formă de

hemoragii oculte în scaun, iar mai tîrziu sub formă de hematemeză și melenă —, mici și medii, mai rar abundente și frecvente. Penetrația în organele vecine condiționează apariția în tabloul clinic al bolii a unui grup de tulburări generate de suferința acestor organe.

Dintre metastazele limfatice sînt de amintit cele din cavitatea peritoneală cu ascită hemoragică abundentă concomitentă și determinările ovariene (tumoare Krukenberg). Metastazele ganglionare sînt atît ascendente, cît și descendente, adesea accesibile palpării. Metastazele pulmonare, cerebrale, osoase, în rinichi sînt de obicei tardive.

Prognosticul bolii este în raport direct cu posibilitatea intervenției chirurgicale și caracterul radical al acesteia — ambele determinate de precocitatea diagnosticului.

Șansele de supraviețuire la 5 ani după intervenția operatorie sînt de peste 90% la bolnavii cu neoplasm gastric a cărui profunzime nu depășește mucoasa. Aceste șanse ajung pînă la 100% cînd leziunea neoplazică a mucoasei nu depășește membrana bazală.

Procentul de supraviețuire se reduce semnificativ în formele vegetante, ulcerate și mixte ale neoplasmului gastric unde procesul invadează și stratul muscular, fiind foarte mult scăzut cînd leziunea canceroasă afectează toate straturile stomacului, inclusiv seroasa, în formele infiltrative ale tumorii gastrice.

Tratamentul chirurgical, sub forma *gastrectomiei largi sau totale*, este singura modalitate terapeutică eficientă. Cînd aceasta nu poate fi realizată, se poate încerca în scop paliativ gastroenterostomia de derivație care poate ameliora unele simptome.

Tratamentul *medical* este simptomatic, vizînd în principal calmarea durerilor (medicație analgezică), corectarea anemiei și îmbunătățirea apetitului.

Chimioterapia anticanceroasă și radioterapia nu dau rezultate.

SINDROMUL DE MALABSORBȚIE

Se înțelege prin malabsorbție incapacitatea intestinului de a absorbi anumite substanțe nutritive. Ca atare, o bună parte dintre acestea, împreună cu sărurile minerale, apa, electroliții și vitaminele ingerate vor fi eliminate prin fecale.

Variațiile sub care se poate manifesta sindromul de malabsorbție sînt foarte mari. Uneori, sindromul este clar exprimat, ca de pildă după o rezecție intestinală largă, cînd apar diaree, pierdere în greutate și fatigabilitate. Alteori însă, malabsorbția poate fi mai puțin evidentă: diareea lipsește sau este discretă, iar tabloul clinic este dominat de simptome generale, necaracteristice (astenie, fatigabilitate, flatulență); deseori acestor bolnavi li se pune diagnosticul de nevroză.

Malabsorbția poate fi considerată în general ca fiind determinată:

a) fie de o digestie insuficientă a alimentelor, ca în exemplul tipic al unei insuficiențe pancreatice exocrine severe;

b) fie de o absorbție intestinală deficitară, ca în boala celiacă.

Manifestările clinice ale malabsorbției sînt determinate foarte des chiar de acțiunea directă a alimentelor ne-

absorbite asupra tractului gastrointestinal. În special acizii grași și grăsimile produc diaree putridă, cu scaune foarte voluminoase. Alteori, semnele clinice exprimă carența organismului în unele substanțe, absolut necesare (de exemplu, tetania consecutivă malabsorbției de vitamină D și de calciu și hiperparatiroidismul secundar). În sfîrșit, un număr de simptome și semne sînt necaracteristice, consecutive răsune-tului digestiv și mai ales general al malabsorbției: astenie, fatigabilitate, pierdere în greutate, anorexie, grețuri, anemie.

Fiziopatologie. Tipurile clinice de malabsorbție depind de *dereglaarea fundamentală* care determină incapacitatea intestinului de a absorbi alimentele. Această dereglare apare în: 1) procesul de digestie; 2) procesul de absorbție; 3) circulația limfatică intestinală.

1. *În procesul de digestie.* Pentru o digestie normală, *enzimele pancreatice* au importanță primordială. Ele pot fi secretate în cantitate insuficientă în: pancreatita cronică, fibroza chistică a pancreasului, cancerul pancreatic, cancerul ampulei Vater, atrofia primară a pancreasului,

fistula pancreatică, calcifierile idiopatice ale pancreasului, sindromul Kwashiorkor, exereza pancreatică parțială sau totală.

Alteori, este incriminată o insuficiență pancreatică exocrină funcțională, așa cum se întâmplă în sindromul Zollinger-Ellison, în care scăderea pH-ului intestinal, consecutivă hipersecreției acide gastrice, inactivează enzimele pancreatice sau în caz de rezecție gastrică cu anastomoză gastrojejunală, în care excluderea chirurgicală a duodenului este răspunzătoare de diminuarea stimulării secreției exocrine a pancreasului de către secretină și pancreozimină.

În al treilea rând funcția enzimelor pancreatice poate fi deficitară ca urmare a faptului că nu are loc un amestec corespunzător al alimentelor cu sărurile biliare și enzimele pancreatice. Se știe că sărurile biliare conjugate cu glicină și taurină emulsionează grăsimile în duoden, înlesnind acțiunea lipazei pancreatice de lipoliză a trigliceridelor în acizi grași și monogliceride. Pe de altă parte acești produși de lipoliză sunt transportați către celulele absorbante ale intestinului subțire sub forma „micelle-lor”, compuse din săruri biliare și lipide. Numai acestea din urmă trec prin bariera intestinală, iar sărurile biliare rămân în lumen. Ele sunt reabsorbite în ileon și vor fi reexcretate de către ficat (circulația enterohepatică).

Ca atare, deficit de digestie va apărea: a) atunci când sărurile biliare nu vor ajunge în intestin în cantitate suficientă, ca de exemplu în obstrucția căilor biliare, în boli hepatocelulare, în fistulele biliare externe, în fistulele colecisto- sau coledococolice; b) ori de câte ori reabsorbția lor ileală va fi deficitară, ca în rezecția largă a ileonului; c) atunci când o floră microbiană foarte abundentă va deconjuga rapid sărurile biliare din intestin, ca în

diverticulii jejunali, în sclerodermie, în fistulele gastrocolice, în obstrucțiile de intestin subțire, în obstrucția ansei aferente după rezecția gastrică și gastrojejunostomie; d) atunci când tranzitul intestinal este atât de rapid, încât alimentele nu au timp să se amestece cu sărurile biliare și enzimele pancreatice, ca în unele cazuri de gastrojejunostomie.

O altă dereglare a digestiei poate fi de natură congenitală: este vorba de deficitul înăscut de dizaharidaze al mucoasei intestinale. Dintre acestea, cele mai importante sînt lactaza și sucraza; de însemnătate secundară — trehalaza și izomaltaza. Este o anomalie transmisă de tip dominant autosomal.

2. *În procesul de absorbție.* Dereglarea absorbției poate fi consecutivă: a) unei insuficiențe a suprafeței de absorbție; b) unei modificări patologice a acestei suprafețe; c) unui defect biochimic de transport al substanțelor prin mucoasa intestinală; d) unei infiltrații a peretelui intestinal; e) unei alterări a irigației vasculare a intestinului.

a) *Insuficiența suprafeței de absorbție* poate apărea în urma rezecției intestinale, în fistula gastro-colică (în care suprafața absorbtivă a intestinului subțire este „scurtcircuitată”), în gastroileostomie (același mecanism pentru suprafața absorbtivă jejunală).

b) *Modificările patologice ale suprafeței de absorbție* privesc mai ales structura vilozităților intestinale și marginea „în perie” a celulelor epiteliale, ceea ce reduce considerabil suprafața de absorbție. Asemenea modificări de structură caracterizează boala celiacă, sprue tropical, leziunile intestinale apărute după roentgentherapie, droguri radiomimetice, în giardiază, strongi-

lidoză, coccidioză, hipogammaglobulinemie și în boala Whipple.

c) Defectul biochimic de transport privește în special substanțele nutritive. Acestea, spre deosebire de vitaminele hidrosolubile, acizii nucleici, uree etc., nu trec din lumen în celule printr-un simplu proces de difuziune, absorbția lor făcându-se printr-un mecanism activ de transport, pe bază enzimatică. Mai mult, pentru unele substanțe, ca fierul și cuprul, mecanismul acesta este complex și reglator al concentrației acestor elemente în organism. Asemenea dereglări de transport sînt frecvent congenitale, ca în deficitul de absorbție a monozaharidelor, în cistinurie, în abetalipoproteinemie, în aminoaciduria renală permanentă (boala Hartnup); în anemia pernicioasă se remarcă un defect similar în ceea ce privește transportul prin celulele intestinale al vitaminei B₁₂.

d) Infiltrația peretelui intestinal o vom descrie în mod special în boala Whipple, dar mai este întîlnită în limfoame, tuberculoză, amiloidoză, boala Crohn, ileojejunită, infiltrație cu mastocite.

e) Irigația vasculară este răspunzătoare de malabsorbția din insuficiența arterială mezenterică.

3. În circulația limfatică intestinală dereglarea poate duce la malabsorbție în unele circumstanțe mai rar întîlnite în practică: de origine congenitală (limfangiectazia congenitală) ori obstrucțională (limfom, boala Whipple, tuberculoza seroaselor, pericardita constrictivă).

Recapitulînd, putem prezenta succint, după Hendrix și Bayless (în: Harvey, Johns, Owens, Ross — „The Principles and Practice of Medicine”, ed. a XVIII-a, Appleton-Century-Crofts, New York, 1972), următoarea clasificare fiziopatologică a malabsorbției:

I. Insuficiență de digestie

A. Defect intraluminal

1. Deficit enzimatic pancreatic:

Pancreatita cronică
Fibroza chistică a pancreasului
Cancerul pancreasului sau al ampulei Vater

Atrofia primară a pancreasului
Fistula pancreatică

Insuficiența proteică (sindromul Kwashiorkor)

Calcifierea pancreatică idiopatică

2. Inactivarea enzimelor pancreatice prin hipersecreție gastrică

Sindromul Zollinger-Ellison

Rezecția ileală

3. Insuficiența sărurilor biliare (formare inadecvată de „micelle”)

Rezecția ileală

Obstrucția căilor biliare

Boala hepatocelulară

4. Deconjugarea sărurilor biliare prin hiperproliferare bacteriană

Sclerodermia

Neuropatia diabetică viscerală

Diverticuli jejunali multipli

Obstrucția de intestin subțire

Fistula gastrocolică

Obstrucția ansei aferente după gastrojejunostomie

5. Amestec necorespunzător al alimentelor cu bila și enzimele pancreatice

Gastrojejunostomia

B. Defect al mucoasei

1. Deficit de dizaharidaze

Deficitul de lactază

Deficitul de sucrază

II. Insuficiența de absorbție

A. Suprafață de absorbție inadecvată

1. Rezecția intestinală

2. Fistula gastrocolică

3. Gastroileostomie necorespunzătoare

B. Alterări ale suprafeței mucoasei intestinale absorbante

1. Boala celiacă

2. Sprue tropical

3. Radiații

4. Droguri radiomimetice

5. Giardioza

6. Strongiloidoza

7. Coccidioza

8. Hipogammaglobulinemia

9. Boala Whipple

C. Defect de transport biochimic

1. Malabsorbția monozaharidelor

2. Boala Hartnup

3. Cistinuria

4. Anemia pernicioasă

5. Abetalipoproteinemia

- D. Infiltrarea peretelui intestinal
 - 1. Boala Whipple
 - 2. Limfoame
 - 3. Tuberculoza
 - 4. Amiloidoza
 - 5. Boala Crohn
 - 6. Ileojejunita
 - 7. Mastocitopatia sistemică
- E. Alterări ale irigației vasculare
 - 1. Insuficiența arterei mezenterice
- III. Insuficiența fluxului limfatic
 - A. Anomalii de dezvoltare
 - 1. Limfangiectazia intestinală
 - B. Secundară, prin obstrucție
 - 1. Limfoame
 - 2. Boala Whipple
 - 3. Tuberculoza (*tabes mesenterica*, pericardita constrictivă).

Simptomatologia. În general, semnele clinice cele mai importante ale sindromului de malabsorbție sînt: diareea, pierderea în greutate, astenia, edemele, tetania, osteoporoza, diateza hemoragică, anemia.

Diareea este adesea suferința majoră, foarte pronunțată ori de cîte ori absorbția grăsimilor este profund insuficientă. Cu toate acestea — chiar cînd steatoreea este discretă sau moderată — diareea poate lipsi. Aceasta se explică prin rolul de compensare al intestinului gros (cînd acesta nu este afectat și cînd nu există nici iritație rectală). La asemenea bolnavi, chiar în cazul unei boli celiace și al unei steatoree, numărul zilnic de scaune nu este mare. Pe fondul acesta apar însă aproape totdeauna recrudescențe; tranzitul se accelerează, bolnavii au 6—12 scaune pe zi (ori chiar mai multe). Asemenea agravări sînt determinate frecvent de infecții intestinale sau respiratorii.

Diareea este permanentă în sindromul de malabsorbție produs de fistulele gastrocolice; în asemenea cazuri scaunele sînt numeroase, iar tranzitul gastrointestinal este foarte rapid (de la cîteva ore pînă la cîteva minute).

Diareea, ca și meteorismul și borborismele (produse de prezența gazelor și a lichidelor neabsorbite) sînt accentuate de ingestia alimentelor. Pentru

acest motiv bolnavii își reduc mesele. Constată singuri agravarea diareei ca urmare a ingestiei de grăsimi și le exclud din dietă; aceeași observație și în legătură cu laptele, mai ales în boala celiacă și sprue, ca și în deficitul de lactază.

Este foarte important examenul macroscopic al scaunului, mai ales fiindcă descrierile bolnavilor nu sînt totdeauna precise sau ușor de interpretat. Grăsimile și acizii grași neabsorbiți produc scaune voluminoase, decolorate, ușoare, cu aspect cremos și care aderă la pereții vasului. Grăsimile rîncede dau *flatus*-urilor și fecalelor un miros putrid pronunțat. În deficiențele dizaharadice prezența în exces a glucidelor neabsorbite face scaunul apos și aerat (sub acțiunea fermentativă a bacteriilor din colon). Scaunele încărcate în proteine neabsorbite (enteropatia care pierde proteine, adenomul pancreatic cu hipersecreție gastrică) sînt apoase și frecvente.

Pierderea în greutate poate constitui, uneori, acuza principală. Ca și *astenia*, pierderea în greutate este urmarea deficitului de calorii, mai ales prin malabsorbția grăsimilor. Cînd malabsorbția este severă (boala Whipple, fistulele intestinale, boala celiacă), se poate ajunge la sindrom de malnutriție cu răsunet endocrin (hipopituitarism, amenoree). Cașexia este atît de pronunțată, încît sugerează neoplasmul.

Edemele sînt secundare absorbției deficitare și pierderii crescute de proteine în lumenul intestinal. Se ajunge la hipoproteinemie accentuată, ca în limfangiectazia intestinală, pericardita constrictivă, hipertensiunea portală, boala Crohn, boala Whipple, sprue tropical. Printre bolile cu pierderi de proteine prin scaun trebuie enumerate neoplasmul gastric și gastritele hipertrofice (Ménètrier).

Tetania și demineralizarea osoasă. Tetania propriu-

zisă este rară (sub 15% din totalul tipurilor de malabsorbție, după Hendrix și Bayless). Ea apare prin deficit prelungit de vitamină D, calciu și magneziu și mai frecvent în sprue tropical decât în alte forme; în schimb, prezența semnelor Trousseau și Chvostek nu este rară nici în celelalte forme. La copii, diagnosticul diferențial cu hipoparatiroidismul idiopatic nu este totdeauna ușor, mai ales că după părerea aceluiași autori în 20% din cazurile cu această boală endocrină poate exista și malabsorbție. Pentru elucidare se indică determinarea fosforului în ser: scăzut în malabsorbții primare, crescut în hipoparatiroidism.

Osteoporoza și osteomalacia produc dureri osoase, fracturi patologice și deformări ale scheletului, ca urmare a deficitului de calciu și proteine. În unele cazuri pot fi dominante în tabloul clinic, ca de exemplu în boala celiacă, steatoreea postgastrectomie și icterul mecanic cronic.

În sfârșit, asocierea hiperparatiroidismului cu hipocalcemia cronică — ca o complicație a acesteia din urmă — determină uneori *osteita fibrochistică*.

Diateza hemoragică apare mai ales la bolnavi cu steatoree, care fac ușor echimoze. Mult mai rar, diateza hemoragică este răspunzătoare de melenă și excepțional de hematurie. Este vorba de o hipoprotrombinemie determinată de o hipovitaminoză K (vitamină liposolubilă); deficitul poate fi corectat prin administrarea acestei vitamine.

O cauză mai rară de sîngerare poate fi trombocitopenia care însoțește unele anemii megaloblastice determinate de malabsorbție (de exemplu sprue tropical).

Anemia. Cauzele anemiilor care sînt produse de sindroamele de malabsorbție sînt multiple: deficit de fier, de acid folic și vitamină B₁₂. Ele pot să se manifeste izolat, ca în cazurile

anemiilor megaloblastice din sprue, ori în asociere.

Alte simptome și semne. Malabsorbția altor vitamine poate produce suferințe ale nervilor periferici (B₁), de adaptare la întuneric (A), cheilită, ragade (vitamine din grupul B) etc. Dereglarea absorbției de apă se traduce uneori prin opsiurie, nicturie. Tulburările intestinale reduc de regulă apetitul, determină uneori greață. Anomalii complexe de absorbție duc la pigmentare cutanată, inflamații articulare (semne frecvente în boala Whipple), hipotensiune arterială, tahicardie la efort etc.

Diagnostic. Interpretarea semnelor clinice citate va trebui să țină seamă de unele detalii de anamneză. Diareea cu scaune apoase, spumoase, după ingestia de lapte, însoțite de meteorism și crampe este probabil datorită unei intoleranțe de origine genetică dacă bolnavul o relatează din copilărie. Cînd apare tardiv, mai ales la un individ care a continuat să ingereze lapte și lactate, denotă lezarea celulelor intestinale care conțin dizaharidaze (de exemplu în boala celiacă, în sprue tropical).

De asemenea, pentru diagnosticul sindromului de malabsorbție și pentru recunoașterea cauzelor lui trebuie căutate, în anamneză sau în prezent, semnele unei suferințe cronice hepatice, icterul mecanic, alcoolismul cronic, diabetul (cu sau fără polinevrită), intervențiile chirurgicale (gastrectomie, gastroenterostomie, vagotomie, rezecții intestinale), suferința pancreatică, ulcerul gastroduodenal cu evoluție severă și asociat cu diaree apoasă (posibil un sindrom Zollinger-Ellison), cu debut brusc prin diaree și pierdere în greutate după o lungă perioadă de suferință ulceroasă gastroduodenală (suspiciune de fistulă), existența din copilărie a unei diaree, anemii, măriri de volum ale abdomenului, întîrzierea în

creștere (bănuială de boală celiacă), existența unei perioade îndelungate petrecute în zone tropicale (presupunându-se sprue tropical sau giardiază), aplicarea terapiei cu antibiotice cu spectru larg, ca Neomicina.

Examen de laborator. Simptomele bolnavului și mai ales aspectul macroscopic al scaunului sugerează diagnosticul. Secundar, existența unor carențe vitaminice, calorice sau anemia pot contura această supoziție. Cu toate acestea, diagnosticul unui sindrom de malabsorbție nu poate fi confirmat fără o investigație de laborator. Acesta presupune dovedirea existenței steatoreei, examenul radiologic al intestinului subțire, descoperirea defectului de digestie și de absorbție și biopsia de mucoasă jejunală. Ordinea firească în care trebuie efectuate aceste examene este cea expusă, biopsia rămânând să stabilească la nevoie care este leziunea care produce malabsorbția în fiecare caz în parte. În sfârșit, diagnosticul își va verifica valabilitatea prin ameliorarea clinică indusă de tratament.

Examenul coprologic este cea mai simplă metodă de explorare a malabsorbției. Se instituie regim alimentar controlat (carne, cartofi, grăsimi, făinoase și vegetale crude) timp de 3 zile, după care se recoltează scaunul. Greutatea normală a scaunului este de 150—200 g/24 de ore. În cazul malabsorbției, greutatea scaunelor depășește 300 g/24 de ore, iar aspectul lor este păstos, fiind neformate, grăsoase, lucioase-cenușii și aderente vasului.

Într-un scaun normal găsim reziduuri celulozice nedigestibile, rare fragmente de celuloză digestibilă, rare fibre musculare bine digerate, foarte rare săpunuri și cantități reduse de amidon, în majoritate dispersat. În scaunele anormale găsim, după caz, fibre musculare nedigerate sau puțin digerate, grăsimi neutre, acizi grași

și săpunuri, țesut conjunctiv, celuloză și amidon.

Steatoreea constituie semnul cel mai fidel pentru diagnosticul sindromului de malabsorbție. Pentru depistarea acesteia se apelează la examenul simplu microscopic al scaunelor și după colorare cu reactivul Sudan III. În caz de maldigestie de origine pancreatică, grăsimile din scaun se găsesc sub formă neutră, în picături. În condiții de malabsorbție prin afectarea mucoasei intestinului subțire, grăsimile fecale sînt alcătuite din cristale de acizi grași, pentru că hidroliza grăsimilor de către lipaza pancreatică este normală. În practică, deosebirea dintre aceste două origini ale steatoreei nu este atât de riguroasă și pentru diferențiere aprecierea se face în raport cu digestia fibrelor musculare, care depinde de o funcție pancreatică bună. Prezența fibrelor musculare nedigerate sau puțin digerate pledează pentru o maldigestie de origine pancreatică.

Pentru dozarea cantitativă a grăsimilor din scaun, cele mai bune rezultate se obțin prin analiza chimică a scaunelor colectate pe 72 de ore după metoda lui Van den Kamer, la bolnavii care ingerează aproximativ 80—100 g grăsimi/zi. În aceste circumstanțe excreția normală de grăsimi este de 5 g sau mai puțin/24 de ore, iar rezultatele sînt exprimate prin media celor 3 zile cît durează proba.

Măsurarea excreției de azot în scaune se face prin dozarea azotului fecal, a cărui valoare normală este de 2,5 g/24 de ore, în condițiile ingerării a 100 g proteine/zi. Creșterea excreției de azot fecal nu este specifică pentru o anumită afecțiune, întrucît ea poate fi întîlnită atât în maldigestia sau malabsorbția proteică, cît și în infecții intestinale sau în cazul unei pierderi de proteine prin intestin.

Importanța confirmării existenței steatoreei pentru diagnosticul de

malabsorbție este primordială. Pierderea excesivă de grăsimi în fecale este într-adevăr criteriul cel mai acceptat pentru a sugera existența sindromului. Aceasta, pentru că digestia grăsimilor și absorbția lor sînt cel mai ușor afectate de orice alterare a desfășurării normale a mecanismelor fiziologice. Cele mai multe dereglări ale absorbției altor principii alimentare se însoțesc și de steatoree. Excepție fac doar unele cazuri de sprue tropical sau boală celiacă care se află în remisiune (spontană sau sub tratament) și cele care au diverticuli jejunal multipli — la asemenea bolnavi aparînd doar malabsorbția vitaminei B₁₂.

Determinarea carotenului în ser este mult mai comodă. Un bolnav cu diaree și pierdere în greutate, dar cu caroten în ser în limite normale, aproape sigur nu prezintă malabsorbție. Reciproca nu este însă valabilă. Alături de scăderea carotenului în ser, s-a mai propus și cercetarea altor substanțe a căror concentrație în sînge depinde de o digestie și absorbție normale: vitamină A, colesterol, protrombină, calciu, fosfor, serumalbumină, fier, acid folic, vitamină B₁₂. Utilitatea diagnostică a acestor determinări este însă mai mică, deoarece nivelul lor în ser este redus doar în cazurile severe și prelungite și în special pentru că în determinarea concentrației sanguine a unora dintre aceste substanțe mai intervin și alți factori în afara intestinului; o excepție din acest ultim punct de vedere o constituie vitamina A, a cărei determinare în sînge după administrarea orală este un test cu semnificație similară celui de dozare a carotenului.

Examenul radiologic al intestinului subțire arată, în majoritatea cazurilor de malabsorbție, variații de calibru, floclarea substanței de contrast și segmentarea coloanei de bariu, pliuri de mucoasă îngrosate

grosolan. În unele cazuri însă anomaliile radiologice pot fi mai discrete, reducîndu-se la dilatația anselor intestinale.

Probele folosite cel mai frecvent pentru decelarea defectului de digestie și absorbție sînt testul cu d-xiloză, curba hiperglicemiei provocate, toleranța la lactoză, tubajul duodenal după stimulare cu secretină și pancreozimină, tubajul jejunal cuplat cu un prînz gras și determinarea absorbției de vitamină B₁₂.

Toate aceste investigații pornesc de la ideea că un proces de absorbție deficitară poate fi pus în evidență prin determinarea cantitativă a unei anumite substanțe în sînge sau în urină, după administrarea perorală a acestei substanțe.

a) *Testul cu d-xiloză* este folosit fiindcă această substanță nu suferă nici un proces de digestie. În plus, o mare parte din d-xiloza absorbită este excretată ca atare (nemetabolizată) în urină. Astfel, în prezența unei funcții hepatice și renale normale, după administrarea orală de d-xiloză se poate obține prin determinarea cantității excrete o bună evaluare a capacității de absorbție a porțiunii proximale a intestinului subțire. După 25 g d-xiloză, cantitatea eliminată în 5 ore trebuie să depășească la normal 4,5 g. Testul este semnificativ la majoritatea bolnavilor cu simptome clinice manifeste de malabsorbție, în special la cei care au leziuni de mucoasă a duodenului și jejunului, ca în boala celiacă sau sprue tropical. În boli în care digestia este defectuoasă — ca de exemplu în insuficiența pancreatică (din pancreatitele cronice sau fibroza chistică) —, testul cu d-xiloză va da rezultate normale.

b) *Curba hiperglicemiei provocate* (sau testul de toleranță la glucoză) va fi plată (turtită) la mulți bolnavi cu absorbție intestinală deficitară. Din

păcate, numeroși factori intervin în modificarea acestei curbe în afara celor intestinali. În primul rând, variațiile vitezei de golire a stomacului pot influența considerabil nivelul curbei. Există un număr destul de important de persoane sănătoase care au o curbă plată a hiperglicemiei provocate (până la 20%, după opinia lui Hendrix și Bayless). În sfârșit, în steatoreea de origine pancreatică curba hiperglicemiei provocate poate să fie de tip diabetic ori derutant de normală (deficitul de absorbție se compensează prin defectul metabolic).

c) *Toleranța la lactoză* (sau testul hiperglicemiei după lactoză) poate pune în evidență deficitul de lactază, atunci când nu se obține o creștere a glicemiei; în prealabil bolnavul a fost testat pentru toleranța la glucoză și acest test trebuie să fie normal pentru ca proba cu lactoză să aibă valoare diagnostică. Deficitul de lactază apare în leziunile mucoasei intestinului subțire proximal.

d) *Tubajul duodenal după stimularea cu secretină și/sau pancreozimină* poate evidenția existența insuficienței pancreatice prin determinarea enzimelor și a debitului pancreatic de bicarbonați. De asemenea, se poate recunoaște o eventuală obstrucție a canalelor pancreatice, de cele mai multe ori de origine neoplazică (Hartley și colab.).

e) *Tubajul duodenal cuplat cu un prânz gras* permite descoperirea unei lipolize deficitare — semn de insuficiență pancreatică — ori a scăderii „micelle”-lor de acizi grași, ca urmare fie a unei cantități intestinale insuficiente de săruri biliare, fie a unei deconjugări a lor sub acțiune bacteriană.

f) *Determinarea absorbției de vitamină B₁₂* se face prin testul Schilling. Acest test măsoară absorbția vitaminei B₁₂ marcate (ciancobalamină marcată cu cobalt radioactiv 57 sau 58). Excreția urinară a mai puțin de 7% din

vitamina marcată ingerată și lipsa de corectare a tulburării prin administrarea orală simultană de factor intrinsec arată o malabsorbție de origine intestinală, care poate fi generată de o populație bacteriană patologică la nivelul intestinului subțire sau de o anomalie a mucoasei ileonului. În primul caz o cură de două săptămâni cu Tetraciclină va fi urmată, de obicei, de un rezultat normal al testului Schilling.

Biopsia mucoasei de intestin subțire. Introducerea tehnicilor de biopsie pe cale orală a mucoasei de intestin subțire a reprezentat un progres important pentru diagnosticul bolilor intestinale și în primul rând al malabsorbției. În cei 25 de ani de experiență câștigată s-a ajuns ca procedeul să fie simplu și fără risc, cu majoritatea sondelor moderne de biopsie. De regulă, este biopsiată mucoasa din duoden (porțiunile a II-a și a III-a) și din jejunul proximal. La biopsia unui bolnav cu sindrom de malabsorbție mucoasa poate fi uneori normală; alteori, se găsesc leziuni, dar nespecifice; în sfârșit, în numeroase cazuri se poate recunoaște tabloul histopatologic al unei anumite afecțiuni de intestin subțire. Așa se întâmplă în boala Whipple, abetalipoproteinemie, boala celiacă, hipogammaglobulinemii, limfangiectazie, amiloidoză etc. (Maximilian și colab.).

În cazurile de boală Whipple mucoasa este distorsionată; pătrund în ea numeroase macrofage, care conțin granule P.A.S. pozitive.

La copii, în abetalipoproteinemie (carență congenitală de β -lipoproteină — substanță indispensabilă unui transport normal al grăsimilor), tabloul histopatologic este caracteristic: celulele epiteliale ale mucoasei intestinale sînt pline cu vacuole de grăsime.

În boala celiacă netratată, mucoasa jejunală aproape că își pierde vilozii-

tățile, care se micșorează, se turtesc. Înălțimea celulelor epitelului superficial — celule cu rol de absorbție — scade apreciabil; apar leziuni în celule, mai ales în porțiunea lor dinspre lumen, ale marginii „în perie” și imediat sub aceasta; printre elementele normale se infiltrează limfocite. În criptele Lieberkühn, care par alungite, se întâlnesc numeroase celule în mitoză, iar în *lamina propria* — multe celule rotunde. Atât în boala celiacă a copiilor, cât și a adulților, tabloul histologic este identic. Se poate afirma că un rezultat normal al biopsiei jejunale permite confirmarea diagnosticului.

Acest aspect al mucoasei nu se întâlnește însă exclusiv în boala celiacă. Ea a fost descrisă la bolnavi cu hipogamaglobulinemie, deosebindu-se însă prin absența infiltratelor limfoplasmocitare din *lamina propria*. În asemenea cazuri s-au descris hiperplazii de țesut limfoid în submucoasă și mucoasă. Un tablou oarecum similar a mai fost găsit în marile infestații intestinale cu giardia sau în coccidioză, când acești paraziți au determinat o malabsorbție.

În limfangiectazia intestinală biopsiile jejunale arată o dilatație importantă a vaselor limfatice. Același lucru se observă și în alte afecțiuni cu presiune crescută în sistemul limfatic, ca de exemplu în pericardita constrictivă.

Mai amintim cauze mai rare de malabsorbție, ca amiloidoza și limfomul, care pot fi diagnosticate numai prin această metodă.

Biopsii jejunale normale se întâlnesc în sindroame de malabsorbție determinate mai ales de tulburări de digestie, ca pancreatita cronică sau fibrochistică a pancreasului, însoțite de insuficiență pancreatică, sau după rezecție gastrică; de asemenea, se mai constată și în diverticuloza jejunală, anemia pernicioasă, sclerodermie, diabetul complicat cu neuropatie viscerală.

Verificarea corectitudinii diagnosticului prin rezultate terapeutice. Se știe că majoritatea cazurilor cu boală celiacă (mucoasă jejunală turtită) apărute în țările cu climă temperată se ameliorează prin dieta fără gluten, remisiune care de cele mai multe ori se instalează din primele zile; uneori însă, sînt necesare 4—6 săptămîni de dietă pînă la confirmarea prin tratament a diagnosticului.

În sprue tropical o dietă fără gluten reduce doar diareea și ameliorează treptat, dar incomplet, starea generală. S-au citat ameliorări prin acest regim alimentar și în alte afecțiuni: enteritele regionale și malabsorbția post-gastrectomie. Spre deosebire de acestea, numai remisiunea din boala celiacă este completă, spectaculară, întărind celelalte argumente diagnostice.

Ameliorarea clinică obținută prin administrarea orală de extracte pancreatice arată că malabsorbția este foarte probabil produsă de o insuficiență pancreatică sau de o rezecție gastrică.

În sfîrșit, este cunoscută normalizarea absorbției de vitamină B₁₂ în urma administrării de antibiotice cu spectru larg (de exemplu Tetraciclina) în malabsorbții produse de diverticuli jejunali multipli ori anse intestinale oarbe.

Forme clinice. Pentru ilustrarea clinică a formelor de malabsorbție, prezentăm trăsăturile esențiale ale celor mai importante boli caracterizate prin acest sindrom: boala celiacă, sprue tropical, boala Whipple, gastroenteropatia cu pierderi de proteine, insuficiența pancreatică și deficitul de lactază. Aceste boli nu sînt prea frecvent întîlnite în țara noastră, dar considerăm că trebuie cunoscute (chiar și sprue tropical), date fiind relațiile noastre internaționale din ce în ce mai intense.

BOALA CELIACĂ

(Enteropatia produsă de gluten,
Sprue nostras, sprue netropical)

Este o afecțiune cronică, probabil ereditară, de etiologie necunoscută. Apare la copii și adulți. Se manifestă prin steatoree și carența diverselor substanțe nutritive, mai ales de vitamine, consecutive malabsorbției. Aceasta este determinată de leziuni ale mucoasei intestinului subțire proximal. Boala este datorită unei intoleranțe la gliadină, fracțiune proteică extrasă din gluten și conținută în unele cereale făinoase (grâu, orz, ovăz, secară). Modul de acțiune a gliadinei nu este cunoscut. Ori de câte ori este interzis acestor bolnavi glutenul — dieta fără gluten — se remarcă dispariția leziunilor jejunale și, prin aceasta, a manifestărilor clinice. Invers, ingestia chiar a unei cantități mici de gluten produce recidiva. De aici s-a născut ipoteza unei sau unor carențe enzimatice în mucoasa intestinului proximal al acestor bolnavi (Benson și colab., 1964). Incapacitatea de a hidroliza peptidele glutenului permite acestora să agresioneze celulele intestinale absorbante. După unii autori efectul lor toxic s-ar manifesta direct, după alții însă, prin intermediul unei reacții imunologice; în sprijinul ultimei ipoteze este adusă ca dovadă capacitatea relativă de protecție față de gluten pe care o posedă administrarea corticosteroizilor (Booth, 1970).

Afecțiune predominantă în țările cu climă temperată, dar prezentă și în țări tropicale, boala celiacă se întâlnește ceva mai frecvent la femei decât la bărbați. Caracterul posibil ereditar (cu transmitere dominantă) a fost sugerat de îmbolnăvirea membrilor unei aceleiași familii, de o discretă preponderență a grupului sanguin 0 printre cei afectați, ca și de coexisten-

ța cu dermatita herpetiformă (Schuster și colab., 1968) sau de prezența diabetului zaharat și a bolilor alergice în antecedentele lor eredocolaterale. În țara noastră boala celiacă este întâlnită rar.

Simptomatologie. Boala debutează foarte frecvent în copilărie, având adeseori o evoluție clinică intermitentă, perioadele simptomatice alternând cu episoade de remisiune. Uneori, primele simptome se instalează chiar înaintea împlinirii vârstei de 1 an. Până la 5—7 ani, când se situează adeseori perioada primei remisiuni, suferințele majore sînt diareea, pierderea în greutate, deficitul de creștere, topirea musculaturii — contrastînd cu abdomenul mărit de volum — și anemia. Dincolo de această vîrstă și pînă la 20—25 de ani, mulți bolnavi nu manifestă decît din cînd în cînd diaree, dar sînt mai slab dezvoltăți fizic, pubertatea lor apare cu întîrziere, iar investigațiile descoperă persistența anomaliilor de mucoasă jejunală, ca și absorbția deficitară a alimentelor.

La adult, simptomele devin din nou aparente în apropierea vârstei de 30 de ani. Cei mai mulți bolnavi recunosc, cu ocazia acestui nou puseu al bolii, că au avut în copilărie suferințe care sugerează medicului existența, încă de atunci, a bolii celiace. Numai o minoritate neagă în anamneză orice asemenea episod. În unele cazuri din această categorie afecțiunea poate fi pusă în evidență de o eventuală agresiune asupra tubului digestiv, cel mai adesea boala celiacă apărînd după o rezecție gastrică.

Indiferent însă de momentul în care situăm debutul clinic al bolii — din copilărie și pînă dincolo de 60 de ani — și independent de evoluția ei (cu sau fără remisiuni) toate cazurile au același tablou histologic al mucoasei jejunale și același răspuns terapeutic foarte bun la dieta fără gluten.

La adult, suferința principală este fără îndoială diareea. Scaunele sînt voluminoase, de culoare deschisă. Tabloul clinic se completează cu: meteorism abdominal, pierdere în greutate, astenie și fatigabilitate. De asemenea, după un timp de evoluție apar fenomenele carentiale determinate de absorbția deficitară a fierului, vitaminelor B₁₂, K, a calciului sau chiar edeme consecutive pierderii de proteine. Odată apărute aceste din urmă semne, diagnosticul de malabsorbție ridică mai puține dificultăți și se ajunge astfel la recunoașterea existenței bolii celiace. Alteori însă, dacă fenomenele carentiale nu au apărut încă sau nu sînt recunoscute, fiind discrete sau eronat interpretate, diagnosticul de colopatie funcțională este frecvent, în ciuda persistenței îndelungate a simptomelor și a alterării stării de nutriție.

La tabloul clinic al bolii celiace se asociază destul de des și cel al intoleranței la lapte. Există un deficit real de lactază, deoarece apar leziuni epiteliale pronunțate în jejun — porțiune a intestinului subțire care generează și liberează din lumen această enzimă. Mai adăugăm constatarea statistică a frecvenței semnificativ mai crescute la acești bolnavi a adenocarcinomelor și limfoamelor intestinului subțire, foarte rare la restul populației. S-au citat de asemenea complicații grave ca ulcerazia intestinală și chiar perforația.

Diagnosticul de malabsorbție se stabilește pe baza tabloului clinic descris, de cele mai multe ori suficient de sugestiv pentru a verifica prezența steatoreei și a efectua celelalte teste amintite (determinarea carotenemiei, proba absorbției de d-xiloză); examenul radiologic al intestinului subțire va aduce un argument în plus. Dar certitudinea existenței bolii celiace o dă biopsia jejunală și proba terapeutică prin dietă fără gluten. Tabloul histologic al mucoasei jejunale este

caracteristic, vilozitățile fiind mici, turtite și celulele epiteliale cu dimensiuni mult reduse. În ceea ce privește dieta fără gluten, răspunsul favorabil constituie un argument de diagnostic foarte important. Cu toate acestea, există un număr redus de cazuri la care nu apare ameliorarea scontată după excluderea totală din dietă a alimentelor care conțin gluten. În asemenea situații s-a observat că celulele Panneth lipsesc din criptele Lieberkühn și se consideră că ar exista o corelație între acest fapt și rezistența bolnavilor la terapia dietetică.

Tratament. S-a constatat că la orice vîrstă starea unui individ care suferă de boală celiacă se ameliorează repede ori de cîte ori se exclud din dieta lui alimentele care conțin gluten, adică: grîul, secara, ovăzul, orzul și făina sau tărîțele din aceste cereale. Regimul alimentar nu este simplu, ținînd seama de importanța pentru dieta normală a făinii de grîu, dar aduce nu numai dispariția semnelor clinice, ci și a anomaliilor biochimice de malabsorbție. Mai mult, repetarea biopsiilor intestinale arată că tabloul histologic redevine normal. Dealtfel, odată cu excluderea din dietă a alimentelor care conțin gluten, încă din prima săptămîină bolnavul încetează de a mai avea diaree și începe să cîștige în greutate. Într-un interval de 2 luni remisiunea este completă. Dispare steatoreea, absorbția de grăsimi redevine normală, ca și testul absorbției de d-xiloză. Relativ mai lent se corectează deficitele proteic, vitaminic și mineral. Uneori, mai ales pentru corectarea acestuia din urmă, este utilă administrarea parenterală, pentru ca tetania, anemia, diateza hemoragică și mai ales semnele de hipokaliemie să dispară.

Faptul cel mai impresionant îl reprezintă relativ rapidă creștere a înălțimii celulelor epiteliale, urmată de cea a vilozităților. Aspectul mucoasei

redevine normal și se menține atât timp cât bolnavul nu se abate de la restricția consumului de gluten. Ingestia chiar a unor cantități mici de gluten, dacă este repetată, produce din nou modificări patologice ale mucoasei intestinale, urmate după un timp de reapariția simptomelor. Asemenea greșeli dietetice minore, dar repetate, sînt mai frecvente la copii, care nu pot respecta cu strictețe, ca adulții, o dietă fără gluten.

În afara terapiei dietetice, singura medicație care s-a dovedit relativ eficientă este administrarea de corticoizi. Sub acțiunea acestora mucoasa intestinală se normalizează, dar niciodată nu s-a obținut remisiunea completă fără regimul alimentar din care s-a exclus glutenul.

SPRUE TROPICAL

Boala apare endemic în zonele tropicale. Este vorba de un sindrom de malabsorbție consecutiv unor leziuni ale intestinului subțire foarte asemănătoare celor descrise în boala celiacă. În sprue tropical însă nu este vorba de intervenția glutenului.

Etiologia acestei afecțiuni nu este încă cunoscută.

Țările care au cele mai multe cazuri de sprue tropical sînt India, Malaya, Indonezia, Puerto-Rico și Cuba. S-au citat cazuri și la persoane care locuiesc într-o climă temperată, dar originare din țări tropicale sau la cei care au trăit un timp în aceste zone. La toți acești bolnavi care locuiesc în țări cu climă temperată primele semne clinice ale bolii au apărut după un interval de luni sau chiar ani de la părăsirea zonelor tropicale (Klipstein, 1970; Klipstein și Falaiye, 1969).

În declanșarea simptomatologiei clinice a acestei afecțiuni au fost incriminate infecțiile — fie virotice (enterite virotice), fie bacteriene; s-a consi-

derat că bacteriile din intestin, chiar nespecifice, pot declanșa boala ori de câte ori proliferază în mod exagerat, ca urmare a unor dereglări sau deficite alimentare. O dovadă în acest sens o oferă ameliorarea temporară survenită după administrarea peroral de antibiotice cu spectru larg, care distrug o parte din flora intestinală a acestor bolnavi. Nu trebuie însă supraestimat rolul virusurilor și al bacteriilor, cunoscîndu-se cazuri de sprue tropical la care nu s-a putut stabili nici o corelație din acest punct de vedere.

O caracteristică în sprue tropical este nivelul redus al acidului folic în ser la scurt timp după debutul afecțiunii, cu instalarea ulterioară a anemiei megaloblastice și a glositei. Deoarece administrarea de acid folic sau vitamină B₁₂ produce ameliorarea leziunilor intestinale, s-a atribuit carenței de acid folic un rol în apariția acestei boli. În mod cert însă avitaminaza de acid folic nu poate determina singură leziuni de intestin subțire și nici malabsorbție; poate avea cel mult o importanță patogenetică secundară sau nu este decît o consecință a bolii, și nu o cauză a ei.

Anomaliile histologice ale mucoasei intestinale în sprue tropical sînt asemănătoare celor din boala celiacă, dar nu ating niciodată aceeași intensitate. Epiteliul superficial are o înălțime mai redusă decît la normal, vilozitățile sînt mai scurte, iar criptele intestinale se alungesc. Bayless și colab. (1968) au descris și leziuni inflamatorii în *lamina propria*.

Simptomatologie. Majoritatea bolnavilor vin la medic după o perioadă de evoluție a afecțiunii, câteodată chiar la câteva luni de la debut. După ce s-au instalat diareea, meteorismul abdominal pronunțat și îndeosebi astenia și pierderea în greutate importantă, bolnavii vin la medic pentru precizarea diagnosticului și stabilirea tera-

piei. Între semnele subiective menționăm toleranța față de alcool și nesuportarea laptelui (există deficit jejunal de lactază).

Examene de laborator. *Examenu scaunului* pune în evidență steatoreea, iar probele funcționale demonstrează malabsorbția. Este sugestiv *testul de absorbție deficitară de d-xiloză și de vitamină B₁₂*. Dealtfel, *tulburările în maturația eritroblastilor* apar relativ precoce, în măduva osoasă găsindu-se un număr important de megaloblaști. În etapele avansate și severe, tabloul anemiei parabiermeriene este complet.

Examenu radiologic este sugestiv pentru malabsorbție, iar *biopsia* evidențiază leziunile jejunului.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe criterii epidemiologice (existența endemică a bolii în anumite zone), pe prezența simptomelor subiective, descoperirea malabsorbției și răspunsul la terapie. Puncția medulară care descoperă megaloblastoza și mai ales biopsia intestinală aduc argumente importante pentru confirmarea diagnosticului.

Diagnosticul diferențial cel mai important trebuie făcut cu giardioza intestinală — infestație frecventă și agresivă în țările tropicale și care poate produce și modificări ale mucoasei intestinale.

Se citează forme subclinice la indivizi considerați sănătoși, dar care au malabsorbție discretă, decelată doar prin teste și o mucoasă intestinală anormală la biopsia jejunală. În unele țări, ca de exemplu în Puerto-Rico, autori ca Bayless (1968) au descoperit cazuri subclinice pînă la 30% din întreaga populație.

Tratament. Se consideră că elementele principale ale terapiei sînt antibioticele cu spectru larg (de exemplu tetraciclina) și acidul folic. O dovadă

că boala nu este consecința directă a unei carențe de acid folic o aduce însăși proba terapeutică negativă. Deși hemograma și mielograma se normalizează destul de rapid, efectul acidului folic este destul de puțin important asupra funcției intestinului și asupra aspectului histologic al mucoasei. Numai adaosul de antibiotice — de regulă în doze mici (500 mg Tetraciclina/zi), dar timp îndelungat (cîteva luni) — va îndepărta atît tulburarea de absorbție, cît și modificarea patologică a mucoasei jejunale. Cîteodată este necesară o terapie cronică intermitentă cu antibiotice, pentru a se evita riscul recidivelor. A întrerupe prea devreme administrarea Tetraciclina poate fi uneori imprudent. Menționăm că în cazurile cu evoluție mai îndelungată și cu un grad mai important de severitate 4—6 administrări a 100 γ vitamină B₁₂ aduc o ameliorare hematologică mai promptă la începutul terapiei, decît simpla administrare de acid folic.

BOALA WHIPPLE

Biopsiile intestinale permit stabilirea diagnosticului în timpul vieții. Se poate institui astfel un tratament care reușește, în bună măsură, să oprească evoluția afecțiunii. Aceasta a schimbat și punctele de vedere asupra afecțiunii. Boala Whipple nu mai este considerată azi ca fiind inexorabil progresivă spre deces. Mai mult, se știe că în patogeniza ei intervin — cel puțin în parte — infecția bacteriană și răspunsul anormal al organismului la această infecție — de unde beneficiul terapiei cu antibiotice.

Simptomatologie. Boala Whipple predomină la sexul masculin. Media de vîrstă în momentul debutului se situează în jur de 40 de ani.

Înainte de apariția diareei și steatoreei se pot decela la aproximativ 2/3

din cazuri fenomene prodromale de poliserozită, mai ales dureri în articulațiile mari sau chiar adevărate artrite cu caracter saltant și de scurtă durată; alteori, pleurită, meteorism abdominal dureros sau chiar ascită discretă ori uveită. Aceste fenomene evoluează cu o creștere moderată de temperatură. Menționăm că au fost citate între prodrome și semne de suferință a sistemului nervos central.

Majoritatea acestor fenomene dispar sau se estompează odată cu instalarea, în câteva zile până la 2—3 săptămâni, a diareei și, mai ales, a fenomenelor de malabsorbție, care devin dominante clinic. Bolnavii ajung la cașexie. Astenia este severă, tensiunea arterială scade. Adeseori apare o pigmentare brună a pielii (dar nu și a mucoaselor). Se descoperă relativ frecvent (la 50% din cazuri) adenopatie — uneori generalizată, alteori localizată — numai la ganglionii mezenterici și retroperitoneali, care pot fi palpabili prin abdomenul emaciat.

Febra, moderată, poate persista și după perioada prodromală. De asemenea, o tuse cronică, iritativă, neproductivă, s-a consemnat la 30% din cazuri.

Examene de laborator — Diagnostic pozitiv — Diagnostic diferențial. Examenul de laborator indică anemie, relativ frecvent hipocromă, și moderată leucocitoză. Viteza de sedimentare a hematiilor este mult accelerată. La 1/3 dintre bolnavi sînt prezente hemoragiile oculte în scaun. Evidente sînt steatoreea și, mai ales, consecințele malabsorbției severe: hipoproteinemie, hipocolesterolemie, prelungirea timpului de protrombină, scăderea carotenemiei, reducerea importantă a absorbției de d-xiloză.

Examenul radiologic susține diagnosticul de malabsorbție severă, deoarece mucoasa jejunală se vede puternic îngroșată, grosolană, cu

pliuri mai puțin suple. Bariul floculează în intestinul subțire, care are porțiuni de segmentare spastică, alternînd cu anse puternic dilatate.

Rolul unei agresiuni de tip imunologic în patogeniza bolii Whipple a fost susținut de faptul că s-a descoperit inhibarea transformării limfocitelor în perioada de remisiune a bolii. Înseși fenomenele prodromale de tip poliserozitic arată o asemănare între debutul bolii Whipple și al altor afecțiuni cu patogeneză autoimună. S-a afirmat că în determinarea bolii Whipple ar fi implicat un răspuns anormal al organismului la agenții bacterieni. Această ipoteză este întărită, în oarecare măsură, de datele obținute la examenul mucoasei intestinale atît la microscopul optic, cît mai ales la cel electronic.

Biopsia intestinală are o importanță majoră pentru confirmarea diagnosticului de boală Whipple. Elementul cel mai caracteristic este reprezentat de infiltratele din *lamina propria* a mucoasei intestinale formate din macrofage încărcate cu granule P.A.S.-pozitive; acestea sînt de asemenea prezente și în alte țesuturi (de exemplu, în ganglionii limfatici, mucoasa rectală). Aceste macrofage cu caracter de celule spumoase alcătuiesc, uneori, infiltrate atît de dense, încît pot să determine distorsiuni ale vilozităților.

Al doilea element important pentru diagnosticul microscopic este reprezentat de dilatația marcată a limfaticelor vilozităților distorsionate, în urma blocării căilor limfatice cu macrofage. Spre deosebire de boala celiacă și de sprue tropical, epiteliul intestinal este normal în boala Whipple.

Malabsorbția se explică prin faptul că macrofagele încărcate cu granule P.A.S.-pozitive blochează atît trecerea substanțelor prin *lamina propria*, cît și scurgerea prin canalele limfatice ale vilozităților.

Examenenele efectuate la microscopul electronic au descoperit structuri bacteriene prezente în mucoasa intestinală. S-a considerat de către Hendrix și Yardley (1970) că înseși granulele P.A.S.-pozitive ar fi derivate din corpi bacterieni, fiind denumite de către cei doi autori „*bacillary bodies*”. De altfel, asemenea structuri bacteriene ca și macrofagele cu granule P.A.S.-pozitive dispar după o terapie corectă cu antibiotice. Autorii citați consideră că au reușit, prin culturi din materialul intestinal biopsiat, din sânge și din ganglionii limfatici, să depisteze agentul microbial, care de cele mai multe ori este un enterococ atipic.

Tratamentul în boala Whipple constă în administrarea, timp de 2 săptămâni, a unor doze mari de antibiotice cu spectru larg (de exemplu Tetraciclină, Neomicină sau Ampicilină, câte 3—4 g/zi), în continuare (8—12 luni) dându-se câte 1 g Tetraciclină zilnic. Eficacitatea terapiei administrate va fi verificată prin dispariția bacteriilor din culturile de mucoasă intestinală, ganglioni sau sânge și, mai ales, prin cea a macrofagelor P.A.S.-pozitive din *lamina propria*.

REZECȚIA ILEALĂ

Ileonul are un rol major în reabsorbția sărurilor biliare. Ori de câte ori această porțiune de intestin va fi rezecată sau când ileonul este ocolit în tranzitul intestinal (scurtcircuitarea ileală) se va deregla circulația enterohepatică a acestor săruri. Împotriva deficitului de reabsorbție a sărurilor biliare va interveni, compensator, o creștere de 3—4 ori a sintezei lor de către ficat. Cu toate acestea, nu se va realiza în duoden concentrația de săruri necesară lipolizei, ca și formării de „*micelle*”. Grăsimile nu se vor absorbi complet și vor apărea diareea și steatoreea.

În același timp ileonul este sediul de absorbție a vitaminei B₁₂, a apei și electroliților. Alături de steatoree vor apărea anemia megaloblastică, pierderea marcată de apă și săruri prin scaun, cu alte cuvinte un dezechilibru hidro-electrolitic.

Malabsorbția va fi cu atât mai severă, cu cât rezecția a fost mai întinsă. Când valvula ileocecală funcționează normal și mai ales dacă colonul drept nu este afectat, se vor putea absorbi în intestinul gros o parte din lichide și electroliți.

Tratamentul se va axa, în primul rând, pe reechilibrarea hidro-electrolitică. În al doilea rând, se va urmări reducerea diareei. În acest scop se va asigura o dietă foarte bogată în proteine, care va putea furniza calorii necesare. Steatoreea va fi mult mai mică dacă se vor recomanda alimente care conțin trigliceride cu lanț mijlociu, deoarece acestea sînt mai ușor digerate și absorbite decît trigliceridele cu lanț lung. În rezecțiile ileale cu diaree produsă de pătrunderea sărurilor biliare în cantitate mare în colon — unde se opune absorbției de apă și electroliți — se recomandă administrarea de Cholestiramină, rășină care fixează sărurile biliare.

STAZA INTESTINALĂ ȘI PROLIFERAREA ÎN EXCES A BACTERIILOR INTESTINALE

Numărul bacteriilor intestinale variază în general între 1 000 și 10 000 de germeni/ml suc intestinal. Există însă condiții care vor mări foarte mult numărul de germeni. Una dintre acestea este staza intestinală, indiferent de leziunea care a generat-o. În asemenea circumstanțe se poate depăși cifra de 1 milion de germeni/ml.

Se explică astfel proliferarea în exces a bacteriilor în ansele oarbe, în diverticuli intestinali multipli, în stenoze,

în obstrucția ansei aferente după o rezecție gastrică cu gastrojejunostomie, în anastomozele entero-enterale sau în fistulele intestinale ori gastrocolice; trebuie adăugată însă și atonia porțiunii proximale a intestinului subțire din sclerodermie sau neuropatia viscerală diabetică. Această creștere enormă de germenii va avea îndeosebi efecte nefavorabile atunci când procesul se petrece proximal și când porțiunea de intestin în stază este suficient de întinsă. Așa apare sindromul de „ansă de stază“, sau de „ansă stagnantă“, sau de „ansă oarbă“.

Efectul major al suprapopulației microbiene se va manifesta asupra absorbției de grăsimi. În al doilea rând va apărea o carență de vitamină B₁₂. Pentru malabsorbția lipidelor procesul se explică prin acțiunea germenilor bacterieni (mai ales anaerobi) asupra sărurilor biliare pe care le vor deconjuga și care vor fi insuficiente pentru absorbția jejunală a grăsimilor. În ceea ce privește vitamina B₁₂, aceasta va fi reținută pe suprafața bacteriilor ori încorporată chiar în organismul lor. În ileon, sediul normal al absorbției de vitamină B₁₂, va ajunge o cantitate insuficientă.

Tratamentul presupune, în primul rând, descoperirea cauzei stazei intestinale și îndepărtarea ei. În cazul în care nu este posibil, se va urmări doar reducerea numărului de germenii din intestin. Aceasta se realizează prin terapia cu antibiotice cu spectru larg. Ca și în alte cazuri se preferă Tetraciclina, Neomicina, Ampicilina și, eventual, Lincomicina. Rezultatele tratamentului vor depinde de o serie de factori, ca întinderea, sediul și severitatea stazei sau atoniei. De asemenea, ele vor fi influențate de natura bacteriilor în supranumăr, deoarece de aceasta depinde sensibilitatea lor față de antibioticul prescris. În sfârșit, anomalia funcțională va fi cu atât mai se-

veră și deci efectul antibioticelor mai tardiv, cu cât deconjugarea sărurilor biliare va fi mai pronunțată; consecința va fi deci malabsorbția de grăsimi, cu toate consecințele ei asupra tranzitului intestinal.

GASTROENTEROPATIA CU PIERDERI DE PROTEINE

Această denumire desemnează de fapt un număr mai mare de afecțiuni, care au comun pierderea de proteine în stomac sau în intestin. Se elimină aproape numai serumalbumină. Pierderea digestivă a fost dovedită de cercetările cu albumină marcată cu crom radioactiv. Ori de câte ori asemenea albumină a fost injectată intravenos, s-a putut decela prezența radioactivității în tubul digestiv. Când pierderea de albumine depășește capacitatea de sinteză a ficatului, deficitul se va traduce prin hipoproteinemie cu hiposerinemie, urmată de apariția edemelor.

Pierderea de proteine prin stomac se întâlnește în gastrita hipertrofică gigantică, tip Ménétrier. Mai rar poate fi determinată de un cancer gastric.

Prin intestin albumina se pierde în cazul inflamațiilor sau atunci când există o marcată creștere de presiune în circulația limfatică intestinală. În primul caz, pentru ca pierderea de albumine să fie importantă, leziunile intestinului trebuie să fie extinse, ca în enterita cronică, colita ulceroasă, boala celiacă, sprue tropical, boala Whipple. În ceea ce privește presiunea în circulația limfatică intestinală, aceasta poate crește în suferințe ce nu interesează tubul digestiv în mod direct: insuficiența cardiacă cronică congestivă, pericardita constrictivă, ciroza hepatică cu hipertensiune portală; în alte situații există însă o tulburare circulatorie limfatică de tip special: *limfangiectazia intestinală*.

LIMFANGIECTAZIA INTESTINALĂ

În această boală este vorba de o anomalie a limfaticelor intestinale. Apare atât la copii, cât și la adulți, fiind foarte probabil de natură congenitală.

Simptomatologie. Semnele clinice ale limfangiectaziei intestinale sînt diareea, uneori un grad mai mare sau mai mic de steatoree, asociată totdeauna însă cu creatoree; alături de acestea, hipoproteinemie cu hipoalbuminemie, edeme (uneori asimetrice, fiind variabile după poziția bolnavului), revărsate seroase sau chiloase în pleură și peritoneu.

Examene de laborator. *Examenul radiologic* al intestinului subțire sugerează existența unei forme de malabsorbție, deoarece se evidențiază pliuri de mucoasă mai îngroșate și cu suplețea în bună parte dispărută, ca și o cantitate crescută de lichid în ansele intestinale, moderat hipotone.

Pentru limfangiectazie are mare importanță diagnostică *biopsia mucoasei jejunale*, prin care se vor descoperi capilare limfatice puternic dilatate. În plus, vilozitățile intestinale vor fi distorsionate — fenomen de care depinde, în parte, intensitatea malabsorbției.

Tabloul circulației limfatice se poate studia și în afara tubului digestiv, prin *limfografie*. Se va descoperi adeseori că în majoritate limfaticele sînt dilatate, cu circulația mult încetinită și cu anomalii importante ale canalelor principale.

Tratamentul este puțin eficient. El urmărește să reducă fluxul limfatic intestinal și astfel să diminueze presiunea crescută din limfaticele tubului digestiv. O metodă propusă este aceea de a administra bolnavului o dietă foarte săracă în grăsimi sau singura sursă de grăsimi să fie asigurată de trigliceridele cu lanț mediu. Această diminuare prin dietă a presiunii limfati-

celor poate reduce pierderea de proteine produsă de limfangiectazia intestinală.

TUBERCULOZA INTESTINALĂ

În cazurile de tuberculoză în care există leziuni în ganglionii mezenterici apare diaree cu steatoree. Astfel, alături de celelalte semne ale infecției tuberculoase (febră moderată, astenie, adinamie) se remarcă o malabsorbție mai mult sau mai puțin importantă.

În alte cazuri tuberculoza intestinală poate produce fistulă intestinală, astfel încît descoperirea unei fistule intestinale trebuie considerată, în primul rînd, de natură tuberculoasă.

În ceea ce privește *diagnosticul diferențial*, trebuie avute în vedere actinomicoza, diverticulita și boala Crohn, deși sînt mai rar întîlnite la noi.

Formele clinice și anatomopatologice de tuberculoză intestinală sînt:

ENTERITA TUBERCULOASĂ DIFUZĂ

Se întîlnește aproape întotdeauna la bolnavii care au și tuberculoză pulmonară activă. La examenul radiologic al intestinului subțire se pun în evidență o îngroșare a pliurilor și dispariția desenului normal al mucoasei. Uneori, apar ulcerații care pot singera sau determina stenoze intestinale.

TUBERCULOZA GANGLIONILOR MEZENTERICI

Nu este frecventă, dar poate fi uneori atât de pronunțată, încît dereglează circulația limfatică a intestinului. În asemenea situații este posibilă apariția unui sindrom de malabsorbție cu steatoree și a unui grad dis-

cret de pierdere de proteine. Este forma denumită în trecut „*tabes mesenterica*”.

TUBERCULOZA ILEOCECALĂ

Este forma cea mai cunoscută a tuberculozei intestinale, dar tocmai aceasta prezintă dificultăți mari de diagnostic diferențial cu boala Crohn, încât există autori care se întreabă dacă, de fapt, descrierile clasice care au popularizat în trecut această formă nu au confundat-o adeseori cu enterita regională nespecifică.

INSUFICIENȚA PANCREATICĂ

După numeroase episoade de pancreatită, ca de pildă în pancreatita cronică recidivantă, în cancerul de pancreas și la copii cu fibroză chistică a pancreasului (mucoviscidoză), apare diareea cu steatoree și pierdere în greutate, în asociere frecventă cu un diabet zaharat, de regulă blând și fără tendințe de a evolua spre acidocetoză. Alteori, episoadele de pancreatită din trecut au fost mai puțin zgomotoase sau total nemanifeste clinic și numai prezența calcifierilor pancreatice și insuficiența pancreatică instalată dovedesc că asemenea episoade au existat.

Simptomatologia insuficienței pancreasului exocrin se traduce în principal prin diaree cu steatoree, meteorism abdominal și pierdere în greutate. În cadrul sindroamelor de malabsorbție, insuficiența pancreatică determină cea mai masivă steatoree: eliminarea de grăsimi poate atinge valori peste 80 g/zi, adică de 12 ori cantitatea excretată normal prin fecale. Deși bolnavii pierd în greutate, ei nu ajung cașectici, iar apetitul rămâne păstrat. Aceste caractere sînt importante pentru a sugera

originea pancreatică a steatoreei, deoarece ele nu se întîlnesc în celelalte malabsorbții severe (de exemplu, în boala celiacă, în boala Whipple).

Deoarece în insuficiența pancreatică tulburarea funcțională primară este aceea a unei digestii insuficiente, se mai vorbește în asemenea cazuri de o *maldigestie*.

Diagnosticul este susținut de tubulul pancreatic — după stimularea cu secretină — prin care se constată că enzimele pancreatice sînt secretate în cantitate insuficientă în duoden. Un alt test pentru a confirma același deficit este cel care urmărește modul în care decurge lipoliza în lumenul intestinal, după administrarea unui prinz gras.

Amintim și alte investigații pentru bolile pancreasului: testul dozării clorurii de sodiu în transpirație (valabil pentru diagnosticul de fibroză chistică), descoperirea radiologică a calcifierilor pancreatice, examinări pentru decelarea diabetului zaharat asociat (manifest sau doar latent) sau anomaliiilor cadrului duodenal.

Proba terapeutică cu extracte pancreatice susține diagnosticul ori de cîte ori reușește reducerea steatoreei.

Tratamentul constă dealtfel, în primul rînd, în administrarea substitutivă de preparate pancreatice care să conțină enzimele sale, indicate cel mai bine înainte de mese (de exemplu Triferment, Cotazym sau Nutrizym, 6—8 drajeuri/zi), în asociere cu bicarbonatul de sodiu, pentru ca acidul clorhidric să nu le inactiveze. Ameliorarea stării de nutriție și diminuarea steatoreei permit pauze în tratamentul de substituție.

Ori de cîte ori există și diabet zaharat, acesta va trebui tratat. În asemenea cazuri, terapia cu insulină este necesară aproape totdeauna.

DEFICITUL DE LACTAZĂ ȘI INTOLERANȚA LA LAPTE

Consumul de lapte, chiar în cantități mici, uneori nu este bine suportat de anumite persoane, determinând meteorism abdominal, flatulență, crampe intestinale și diaree, care apar în general la 1—4 ore după ingestie. Demn de menționat este faptul că aceste tulburări sînt prezente numai și strict după consumul de lapte, nefiind întîlnite după ingestia unor preparate care îl includ. Intoleranța la lapte constituie un simptom frecvent și agravant atît în suferințele organice ale intestinului, cît și în cazurile de colopatie funcțională.

Tulburarea apare ca urmare a unei hidrolize inadecvate și a unei absorbții deficitare a lactozei din lapte.

Diagnostic. *Testul cu lactoză* va fi totdeauna pozitiv la acești bolnavi. Se administrează 50 g/m² suprafață corporală și se testează glicemia. Aceasta nu va crește după ingestia de lactoză.

O altă probă de diagnostic constă în *determinarea in vitro a activității lactazei* din țesutul intestinal recoltat prin biopsie. Această activitate poate fi scăzută dacă epiteliul intestinal, care conține lactază și alte dizaharidaze, este lezat — cum se întîmplă în boala celiacă, în sprue tropical. De fapt, deficitul congenital de lactază este mult mai rar decît se crede, cel mai adesea fiind vorba de o reducere treptată a activității lactazei după ce a trecut perioada copilăriei, reducere care ar fi condiționată de factori genetici.

Se pare că există diferențe din acest punct de vedere după țări sau zone geografice. În Țările Nordice, în Eu-

ropa Occidentală și în America de Nord — acolo unde dealtfel se bea mult lapte — deficitul de lactază nu se întîlnește la mai mult de 10% din populație. Mergînd spre est acest procent crește, pentru ca în Japonia să ajungă la 60%. La noi în țară un număr suficient de mare de adulți nu suportă laptele și, firește, toți cei cu suferințe intestinale organice sau funcționale.

Diagnosticul intoleranței la lapte nu se pune de obicei la toți cei care prezintă acest deficit de lactază. Explicația acestui fapt se află în cantitatea redusă de lapte pe care o ingeră cei mai mulți adulți, care, atunci cînd consumă lactate, preferă preparatele fermentate în care lactoza este în prealabil transformată în acid lactic. În unele situații, însă, acestor adulți li se recomandă să ingere lapte în scop terapeutic — ca de pildă în regimul dietetic al ulcerului — și cu această ocazie apare tabloul diareei prin deficit de lactază.

Tratamentul nu necesită decît adaptarea regimului bolnavului la toleranță, reducîndu-se ingestia laptelui la acea cantitate care nu produce nici un fel de tulburare gastrointestinală

DEFICITUL DE SUCRAZĂ ȘI INTOLERANȚA LA SUCROZĂ

Se constată foarte rar. Este vorba de o anomalie congenitală, moștenită, manifestă în special la copii și tineri, care dispare în majoritatea cazurilor la adulți. Totuși se cunosc împrejurări în care simptomatologia a fost atribuită inițial colonului iritabil, pentru ca ulterior să se demonstreze un deficit de sucrază.

ENTEROCOLITA ACUTĂ

Enterocolita acută este consecința iritației sau inflamației mucoasei intestinului (subțire și colon). Procesul patologic este rareori limitat la un segment circumscris (enterită, colită). El cuprinde, practic, toate segmentele tubului digestiv (stomac, duoden, intestin subțire, colon), realizând gastroenterocolite sau gastroduodenoenterocolite.

Etiologie. Cauzele sînt multiple, dar factorii toxiinfecțioși se situează pe primul loc în rîndul acestora. Uneori afecțiunea apare în cadrul unei boli generale (febră tifoidă, pneumonie, unele viroze), alteori ea constituie o boală de sine stătătoare.

Între factorii infecțioși predomină germenii aerobi (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella paratyphi B*, *Shigellae*, *Proteus*). Uneori se găsesc anaerobi (*Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens*); alteori boala este produsă de virusuri.

Factorii chimici (As, Hg, Pb) și ciupercile realizează uneori intoxicații profesionale, alteori accidentale. Unele toxice endogene pot provoca de asemenea afecțiunea (ca în uremie), ca

dealtfel și unele medicamente (purgative drastice de exemplu).

În majoritatea cazurilor, gastroenterocolita acută are caracterul de toxiinfecție alimentară.

În mod obișnuit se întîlnesc cazuri izolate, mai ales vara, provocate de ingestia de înghețată, alimente alterate, fructe. Alteori, se pot realiza adevărate epidemii (cu *Salmonellae*, *Shigellae*, *Esch. coli*).

Gastroenterocolitele acute determinate de substanțe toxice exo- sau endogene, ca și cele realizate de unii germeni ce produc stări infecțioase generale cu caracter contagios sînt prezentate la capitolele respective (intoxicații, boli infectocontagioase). În prezentul capitol vor fi expuse gastroenterocolitele acute produse mai ales de toxiinfecțiile alimentare.

Anatomie patologică. Leziunile se întind pe o suprafață mare, dar sînt superficiale. La nivelul intestinului subțire, ca și al colonului se remarcă congestia și edemul mucoasei. Microscopic se pot observa, pe anumite zone, infiltrații celulare în submucoasă și hiperplazia celulelor caliciforme, cu secreție crescută de mucus. Aceleași modificări se pot întîlni în unele ca-

zuri și la nivelul stomacului și al duodenului.

Simptomatologie. Tulburările apar la scurt timp după ingestia alimentului în cauză. Timp de câteva ore (2—6) pacienții pot să nu prezinte nici o jenă. Progresiv, ei acuză o stare de indispoziție generală, balonare abdominală, celalee, uneori febră întretăiată de frisoane, eructatii, salivatie, dureri în epigastriu și apoi în tot abdomenul. Curînd apar vărsături, durerile abdominale capătă caracter de crampe și se intensifică, apoi se instalează diareea.

În majoritatea cazurilor boala se poate autolimita. După vărsături și câteva scaune diareice, tulburările se atenuează progresiv. În unele cazuri tulburările se accentuează, febra se menține, vărsăturile continuă, stomacul devine intolerant, scaunele sînt fluide, abundente și numeroase, conferind gravitate tabloului clinic. Se poate constata în scaun prezența unor grăunțe riziforme. Tensiunea arterială scade mult, pulsul se accelerează, apar crampe musculare (prin pierdere de electroliți: K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}), volumul urinei scade, uneori apar convulsii, temperatura scade, trăsăturile feței se înăspresc, ascuțindu-se, extremitățile se răcesc, realizîndu-se starea de colaps.

În unele cazuri apar semne revelatoare de participare sigmoidorectală (scaune cu mucozități și sînge, necesitatea frecventă și imperioasă de scaun, cu eliminări foarte reduse sau fără efect — tenesme).

Evoluția poate fi scurtă — 24—36 de ore în cazurile ușoare —, dar se poate prelungi, în formele grave, pînă la câteva săptămîni. Rareori se ajunge la sfîrșit letal. Cîteodată rămîn sechele care marchează trecerea spre forma cronică a enterocolitei.

Diagnostic. Datele clinice (diareea, durerile abdominale, manifestările gastrice, eventual febra), coroborate

cu datele anamnestice (ingestia de alimente suspecte de a fi fost infectate, consumate cu cîteva ore înainte de apariția tulburărilor la una sau mai multe persoane) sugerează diagnosticul. Diagnosticul etiologic se poate afirma după identificarea agentului cauzal în lichidul de vărsătură sau în fecale.

Prognosticul în general este benign, vindecarea survenind în 2—3 zile; în cazurile cu deshidratare, dezechilibru electrolitic și colaps, este grav.

Profilaxia se poate realiza prin manipularea și conservarea în condiții igienice a alimentelor și băuturilor, evitarea consumului de alimente și băuturi susceptibile de a fi infectate, respectarea regulilor de alimentație rațională și igienică.

Tratament. Se va încerca să se limiteze intoxicația și infecția prin evacuarea conținutului gastric și intestinal în cazurile în care alimentele infectate se găsesc încă în stomac sau intestin și nu s-au produs încă vărsături sau diaree.

Spălătura gastrică și administrarea unui purgativ sînt foarte utile, dacă pot fi efectuate. Purgativul nu va fi administrat pacienților la care se suspectează apendicita acută. Ca purgativ se vor prescrie 3—5 g sulfat de sodiu dizolvate în apă caldă, completînd paharul după dizolvarea în apă prin adaos de apă gazoasă rece (sifon); se repetă peste 2 ore.

Dacă evacuarea gastrică și intestinală s-a efectuat spontan, nu se recurge nici la spălătura stomacului, nici la administrarea purgativului. În cazurile în care vărsăturile devin incoercibile, o mică spălătură gastrică este binevenită, avînd efect prompt de oprire a acestora.

Repausul la pat este indicat pentru întreaga perioadă în care există febră, diaree și slăbire generală.

Alimentația. În primele ore, când vărsăturile sînt imperioase, se suspendă ingestia de alimente. În primele 12—24 de ore, în general, se va permite ingestia de apă gazoasă rece, cîte o lingură la 20—30 de minute. Pe măsură ce toleranța gastrică se restabilește, devine posibilă ingestia unor cantități crescînde de lichide (apă simplă și gazoasă, supă de legume strecurată, cu adaos de sare, ceaiuri slabe neîndulcite la început, îndulcite moderat apoi, apă de orez, supă de morcovi). Dieta lichidă va fi păstrată pînă la dispariția diareei. Ulterior, alimentația se diversifică progresiv prin adăugare de orez fiert în apă, brînză de vaci, iaurt, paste făinoase fierte în apă, piure de morcovi și de dovlecei. Merele rase, fără coji sau sîmburi, pot fi consumate în raport cu toleranța. Cînd scaunul devine format, se va da carne fiartă și tocată. Progresiv, se ajunge la modul obișnuit de alimentație, cu respectarea regulilor de cruțare digestivă.

Medicația. Pentru restabilirea toleranței gastrice se va recurge la administrarea apei gazoase reci (cu lingura, la 20—30 de minute) sau, în vederea aceluiași scop, la clasică poțiune Rivieri. Rezultate bune se pot obține și prin administrarea de antiemetice cu acțiune nervoasă centrală (Emetiral^R — supozitoare, ulterior drajeuri). Se va dezinfecta intestinul prin sulfamide greu resorbabile (Ftalilsulfatiazol 3 g/zi pentru 4—5 zile), derivați de oxichinoleină (Sapro-

san^R — 4—6 tablete/zi, 3—5 zile), eventual antibiotice (Tetraciclină, Neomicină, Cloromicetină, 1,5—2 g/zi, timp de 5—7 zile). În formele infecțioase, antibioticele vor fi administrate parenteral, alegîndu-se preparatul cel mai corespunzător.

Durerile și crampele vor fi combătute prin: anticolinergice, Scobutil^R și, mai rar, prin opiacee (tinctura de opiu, 3 picături de 2—3 ori/zi — o zi cel mult două — sau, mai bine, fosfatul de codeină în poțiune, 6—8 cg/zi).

Dacă există tenesme, se va face o clismă mică (100—150 ml) cu soluție salină izotonă sau cu un decoct de flori de nalbă. Această clismă face ca mucusul stagnant la nivelul rectului să fie eliminat și, prin aceasta, solicitarea la scaun să înceteze. După evacuarea lichidului de clismă, se va introduce în rect, prin clismă ce va fi păstrată și peste noapte, un amestec conținînd săruri de bismut (Dermatol), oxid de zinc, anestezină, încorporate într-o cantitate de aproximativ 100 ml julep gumos.

Se va asigura reechilibrarea hidro-electrolitică, atunci cînd este cazul. În colaps, tratamentul se completează administrînd analeptice, hidro-cortizon, eventual sînge sau plasmă.

După caz se administrează pansamente intestinale cu săruri de bismut, asociate eventual cu carbonat de calciu pentru reechilibrarea florei intestinale.

ENTEROCOLITA CRONICĂ

Enterocolita cronică interesează intestinul în întregime (subțire și colon), recunoscându-i-se cauze diferite, dar cu mod de producere și expresie clinică relativ unitare.

Sfera noțiunii de enterocolită cronică, ca și denumirea însăși au suferit modificări — în ultimele două decenii — și prezintă încă și astăzi unele neclarități. Multă vreme s-a considerat că procesul patologic este de ordin inflamator și poate afecta separat fie intestinul subțire, fie colonul, folosindu-se în consecință denumiri neadekvate: enterită, colită, rareori enterocolită, diaree cronică, colită de fermentație, colită de putrefacție etc.

În urma progreselor realizate în ultimii ani în ceea ce privește posibilitățile de explorare a tubului digestiv, s-a ajuns să se precizeze că procesul morbid interesează atât intestinul subțire, cât și colonul și este cauzat de factori diverși, natura sa fiind atât organică, cât și funcțională. Denumirea de enterocolită pare oarecum convențională, deoarece procesul inflamator nu este totdeauna evident, totuși este mai corespunzătoare decât altele.

Etiologie. Enterocolita cronică apare uneori ca urmare a unor procese pato-

logice bine exprimate, avînd caracterul unei boli secundare; alteori apare ca o afecțiune primară, fără legătură evidentă cu o cauză.

Enterocolita cronică secundară poate fi urmarea unei parazitoze (lambliază, strongiloidoză, teniază etc.) sau poate apărea după intervenții pe stomac ce duc la evacuarea rapidă a conținutului gastric. În unele cazuri se descoperă că enterocolita este urmarea unei carente enzimaticе de dizaharidaze (în special de lactază). Există și cazuri în care se poate incrimina originea alergică alimentară.

Enterocolita cronică primară apare fără legătură evidentă cu un factor etiologic. La o analiză amănunțită se pot incrimina, însă, una sau mai multe cauze. În antecedentele unor bolnavi se poate găsi o gastroenterocolită acută. De multe ori este vorba de bolnavi cu abateri permanente de la alimentația rațională. Alimentația unilaterală și restrictivă poate duce la scăderea echipamentului enzimatic digestiv corespunzător și la intoleranță față de alimentele excluse din dietă pentru multă vreme.

2 Sensibilizarea alergică nu trebuie minimalizată. Ea poate apărea fie față de alimente, fie față de produșii de degradare digestivă. Repetarea manifestărilor alergice sau inflamatorii duce cu timpul la realizarea unui mecanism autoimun. Unele medicamente — în special antibioticele — administrate pe cale orală produc tulburări în echilibrul florei intestinale, trecătoare la început, persistente ulterior. S-a incriminat existența unui factor ereditar predispozant. Ar fi vorba sau de moștenirea unei labilități neuroendocrine, sau de scăderea apărării față de infecții prin hipo- sau agamaglobulinemie. Mucoviscidoza, prin obstruarea orificiilor glandulare, ar realiza o stare de insuficiență secretorie digestivă, cu toate consecințele acesteia. Subnutriția și carențele vitaminice au fost de asemenea incriminate. Focarele inflamatorii abdominale sînt capabile să provoace tulburări reflexe la nivelul intestinului în ceea ce privește motilitatea sau să ocazioneze extinderea procesului inflamator.

Patogenie și fiziopatologie. Modul de realizare a bolii variază în funcție de factorii etiologici. Prima modificare la nivelul intestinului este accelerarea peristaltismului; urmarea acesteia este apariția unui grad de maldigestie și de malabsorbție prin „lipsă de timp”. Mucoasa se irită și se inflamează prin proliferarea florei bacteriene, cu predominanța *Esch. coli*. Flora bacteriană consumă competitiv produși nutritivi (vit. B₁₂, acid folic, aminoacizi). Tulburările motorii locale, disbacterioza și fenomenele inflamatorii se întrețin reciproc. Alterările inflamatorii, descuamația de celule epiteliale, insuficiența absorbției și transsudarea de proteine din sânge contribuie la accentuarea pierderilor de proteine.

Activitatea enzimatică intestinală este în general normală, crescută pentru enterokinază, scăzută pentru lac-

tază. Față de activitatea motorie, crescută la nivelul jejunului, are loc o scădere a motricității intestinului inferior (ileon și uneori colon).

Anatomie patologică. Alterările sînt fie difuze și superficiale, fie circumscrise, cuprinzînd totalitatea peretelui intestinal. Astăzi, cu ajutorul endobioscopiei se cunosc mai bine leziunile intestinului proximal (jejun, mai rar ileon) și distal (rect și sigmoid).

Jejunul prezintă semne de inflamație cam în 35% din cazuri (infiltrat interstițial cu celule rotunde, mai rar hiperemie și edem, la care se adaugă un proces discret de fibrozare). Leziunile pot fi superficiale (vilozități), profunde (interstițiu), uneori cuprinzînd chiar toată grosimea intestinului. Vilozitățile prezintă modificări de formă, pînă la atrofie. Celulele caliciforme, secretorii de mucus, sînt hiperplaziate. Uneori se întîlnește hiperplazia glandelor Lieberkühn. La nivelul rectosigmoidului se găsesc leziuni de tip congestiv sau inflamator, produse de modificările chimismului intestinal sau de acțiunea unor germeni patogeni.

Simptomatologia rezultă din participarea, în proporții diferite, a interesării celor două părți componente ale intestinului.

Simptomele sugestive de afectare a intestinului subțire sînt prezente în marea majoritate a cazurilor. Bolnavii acuză neliniște abdominală, dureri cu caracter de colică localizate periombilical, mai ales de partea stîngă, putînd să se extindă în tot abdomenul. Uneori, durerile sînt permanente. Ele apar sau se accentuează după mese și în stări emoționale. Uneori, bolnavii prezintă postprandial tulburări datorite afectării jejunului (paloare sau congestie a feței, somnolență, astenie, hipotensiune arterială, transpirații, cefalee, amețeli, tulburări de vedere, tahicardie, palpitații, uneori hipertensiune arterială); pot acuza o senzație

de oboseală la primele ore ale dimineții, devin anxioși și manifestă fobii, mai ales față de cancer. Frecvent ei acuză senzație de balonare abdominală, au eructații, atât după, cât și la distanță de mese.

Simptomele datorite afectării intestinului gros sînt fie dureri în partea inferioară dreaptă a abdomenului, însoțite de senzația de distensie în fosa iliacă, apărînd sau diminețta înainte de deșteptare, sau la 4—6 ore după masă, fie, mai rar, dureri în partea stîngă, cu chemări mai dese și uneori ineficiente la scaun (tenesme).

Simptomele enunțate se accentuează după unele alimente (lapte, dulciuri concentrate, alimente bogate în celuloză, băuturi reci), emoții, expunerea la frig.

Evacuarea intestinului este variabilă. Diareea, considerată de mulți ca specifică, poate lipsi sau chiar să fie înlocuită prin constipație, cu care alternează frecvent. Numărul scaunelor și aspectul lor variază în funcție de alimentația, starea nervoasă și condițiile de mediu (frig).

Examenul obiectiv evidențiază subțierea musculaturii peretelui abdominal, frecvent cu tonus scăzut. Abdomenul poate fi turtit sau poate proemina, fiind destins de gaze. Prin palpare se pot evidenția zone sensibile sau dureroase (periombilical, în partea inferioară dreaptă, în partea stîngă sau difuz pe toată întinderea abdomenului). Cecul poate fi identificat ca o masă păstoasă sau ca o tumoare cu conținut hidro-aeric; colonul descendent și sigmoidul, ca o coardă rezistentă de grosime variabilă.

Starea generală este modificată. Bolnavii pierd în greutate, uneori prezintă stări subfebrile, alteori semne de insuficiență vitaminică (vit. A, B₂, B₁₂, D₂) sau minerală (Ca, Fe). Pacienții sînt hiperexcitabili, neliniștiți, preocupați, cu insomnie, respectă sau își impun regimuri alimentare excesive

(carențate) și iau medicamente pe care și le prescriu singuri sau le sînt recomandate de diverse persoane.

Examen de laborator. *Examenul coprologic* furnizează date valoroase. Scaunul este hidratat variabil. Rareori se recunosc urme de alimente vegetale. Uneori, se poate remarca la suprafață prezența mucusului sau a striatiilor sanguine. Culoarea este deschisă, mai rar normală, deseori închisă. Se poate aprecia existența unui proces de fermentație (scaun de culoare deschisă, spumos, cu reacție acidă) sau de putrefacție (culoare închisă, resturi alimentare, reacție net alcalină).

Microscopic, se găsesc fibre musculare nedigerate, cu striatiile păstrate sau în diverse grade de digestie, grăsimi neutre, acizi grași sau săpunuri, amidon intra- și extracelular, mucus amestecat cu materiile, leucocite, hematii.

Examenul radiologic pune în evidență creșterea tonusului și a motilității intestinului subțire. Coloana baritată ajunge la valvula ileocecală în 1 1/2—2 1/2 ore. Unele anse sînt hipertone, altele hipotone. Se remarcă hipersecreție cu flocularea bariului și aeroenterie. Tranzitul colic este uneori normal, de multe ori accelerat.

Diagnosticul pozitiv al afectării concomitente a celor două părți ale intestinului (subțire și gros) se face pe baza examenului clinic complet, coroborat cu datele furnizate de examenele coprologice, radiologice și de explorările funcționale privind absorbția glucidelor, lipidelor, a exsudației de proteine, precum și carențele enzimatică (lipaza de exemplu).

Endobiopsia (jejunală și rectocolică) poate confirma, în unele cazuri, existența alterărilor mucoasei intestinului, iar culturile de lichid jejunal obținut prin tubaj jejunal protejat și coprocultura pot pune în evidență pre-

zența de bacterii patogene în lumenul intestinal.

Diagnosticul etiologic este mai greu. Evidența unor factori etiologici poate afirma caracterul secundar al bolii. În formele primare se va căuta să se descopere existența uneia sau mai multor cauze, iar în lipsa acestora, să se pună în evidență mecanismele patogenice, care la un moment dat pot deveni pînă la un punct factori de întreținere a bolii.

Examenul radiologic va fi făcut în toate cazurile, pentru a descoperi la timp un neoplasm colic drept, care evoluează sub masca unor tulburări enterocolitice.

Evoluție. În raport cu intensitatea tulburărilor, enterocolitele cronice pot fi ușoare, medii și rareori — din cauza severității unor complicații — grave. Mersul bolii este în majoritate cronic, cu faze de acalmie și recrudescențe. În fazele de acalmie, bolnavul se găsește într-un echilibru de sănătate instabil. Episoadele de exacerbare pot fi provocate uneori de cauze neînsemnate (expunere la frig, schimbare în modul de alimentație, consum de alimente rău tolerate, ingestie de băuturi reci sau de medicamente). Fazele de acutizare durează de la cîteva zile la cîteva săptămîni.

Prognosticul este în general benign. Enterocolitele cronice reprezintă o invaliditate compatibilă cu o lungă existență. Caracterul evoluției bolii și prognosticul depind, în mare măsură, și de interesarea și colaborarea pacientului cu medicul.

Complicații. Accentuarea unor tulburări existente în desfășurarea enterocolitelor cronice constituie punctul de plecare al unor complicații.

Maldigestia și malabsorbția pot fi foarte accentuate, ducînd în final la denutriția bolnavului, cu manifestări carentiale multiple.

Infecții supraadăugate procesului inițial pot contribui la extinderea al-

terărilor în profunzime, interesînd pe porțiuni limitate peretele intestinal în întregime (tiflitate, sigmoidite), cu participarea eventuală a seroasei (mezenterite, periviscerite, aderente), abcese, infecții la distanță (colecistite, pielocistite, metroanexite, prostatite).

Profilaxie. Enterocolitele secundare pot fi prevenite prin diagnosticarea și tratarea la timp a diverselor parazitoze intestinale, prin respectarea regulilor de alimentație rațională de către pacienții care au suferit o intervenție pe stomac și corectarea tulburărilor pe care aceștia le prezintă. Enterocolitele primare la indivizii predispuși vor fi preîntîmpinate prin administrarea de sedative, evitarea alimentelor rău tolerate, prin dietă de cruțare a tubului digestiv, prin folosirea periodică a dezinfectantelor și a pansamentelor intestinale și prin tratarea la timp a infecțiilor cu caracter general sau local ce pot avea răsunet digestiv, prin corectarea tulburărilor digestive provocate de orice agent, evitarea abuzului de medicamente administrate peroral, a laxativelor și purgativelor, precum și prin corectarea deficitelor enzimatice.

Tratament. *Repausul la pat*, strict limitat, este indicat în fazele de exacerbare.

Reechilibrarea neurovegetativă a bolnavului se poate obține prin organizarea modului său de viață (alternarea judicioasă a orelor de muncă cu cele de repaus, evitarea surmenajului fizic și intelectual, respectarea orelor de somn, repaus după masa de prînz, suprimarea fumatului, gimnastică, plimbări în aer liber, sport). Este necesară evitarea frigului la picioare și abdomen prin încălțăminte și îmbrăcăminte corespunzătoare. Se recomandă de asemenea aplicarea de căldură pe abdomen, unde ultracurte, băi calde.

Alimentația are un rol foarte important. Bolnavii vor lua 4 — 5

meses pe zi, la ore regulate. Alimentele vor fi prezentate plăcut. Masticatia va fi corectă, fără grabă. Rația alimentară va cuprinde toate principiile alimentare în cantitate suficientă și în proporții echilibrate, vitamine și substanțe minerale. Se vor evita alimentele prea reci sau prea fierbinți, precum și cele netolerate (lapte, iaurt, cartofi); de asemenea, sosurile, prăjelile, slămina, untura, alimentele grase, carnea bogată în țesut conjunctiv (vinat, vită bătrână, porc), dulciurile concentrate, alimentele bogate în celuloză (ridichi, nuci, alune etc.). Condimentele (piper, muștar, ceapa crudă etc.) vor fi interzise, ca și băuturile alcoolice tari, cafeaua neagră, ceaiul concentrat.

Vor fi permise alimente ușor digerabile, pregătite mecanic și termic: carne slabă fiartă sau friptă pe grătar, eventual tocată, șuncă slabă; brânză de vaci proaspătă fără zer, telemea, schweitzer; ouă fierte în coaja lor sau ochiuri (românești); laptele nu va fi consumat decât în combinații cu griș, orez. Grăsimile (unt, ulei) vor fi întrebuințate pentru aseasonare numai proaspete, servite la masă. Legumele (dovlecei, carote, fasole verde fină) se vor consuma fierte sub formă de soteuri sau piureuri. Cartofii, fierți sau piure, vor fi indicați numai bolnavilor fără tulburări de fermentație. Fructele permise vor fi cele zemoase, fără părți lemnoase, proaspete sau coapte, mai rar în compot moderat îndulcit. Ceaiurile, slab îndulcite (5—10%), vor fi servite calde (sunătoare, mentă, mușetel, tei, rusesc slab).

Se va ține seama de existența proceselor de fermentație sau de putrefacție. Pe scurt, putrefacția va fi combătută prin predominanța temporară a alimentelor cu celuloză fină și a dulciurilor moderate, cu reducerea sau suspendarea cărnii și a ouălelor, cu permiterea iaurtului sau kefirului, iar fermentația, prin restricția glucidelor

și a celulozicelor și prin administrarea de protide în proporție mai mare.

Pentru combaterea diareei este utilă prezența în dietă a unor alimente ce conțin tanin (afine, coarne, gutui) sub formă de sucuri sau jeleuri, a orezului și a unor brânzeturi, iar în constipație va fi utilă suplimentarea de legume cu conținut celulozic diminuat și fructe, eventual adaosul de cartofi.

În afara fazelor de exacerbare, pe măsura realizării unei stări de acalmie, regimul alimentar va putea fi lărgit, permițându-se, pe perioade scurte și în cantități de tatonare, alimente nu prea bine tolerate în mod obișnuit (regim în zig-zag).

Medicația cuprinde sedative (bromuri, valeriană, Pasinal, barbiturice), tranchilizante, dezinfectante intestinale (sulfamide greu resorbabile, derivați de oxichinoleină—Saprosan^R), antibiotice (Tetraciclina, Cloramfenicol), vitamine, antifermentative (carbonat de calciu), antispastice (atropină, beladonă, anticolinergice de sinteză — papaverină, Scobutil^R, fosfat de codeină).

Pentru reducerea excitabilității zonelor superioare ale intestinului (jejun) se va folosi novocaină în soluție 1 — 2% înaintea meselor (1 — 2 linguri).

Se va corecta insuficiența secretorie gastrică prin acid clorhidric sau Acidopeps^R; se vor administra fermenți pancreatici (Triferment^R).

Insuficiența absorbției de fier și vitamine va fi corectată corespunzător (Fertonin^R sau Glubifer^R, vitaminele A, C, grupurile B, D).

Agenții fizici sînt de mare utilitate: comprese calde, băi calde, unde ultrascurte, raze ultraviolete. Apele minerale (Sîngeorz, Slănic-Moldova, Olănești, Călimănești) sînt foarte utile, dar se va ține seama de starea chimismului gastric. În general vor fi administrate călduțe sau calde.

ENTERITA REGIONALĂ (BOALA CROHN)

Este produsă de inflamația nespecifică, cronică, cu caracter granulomatos, necrozant și fibrozant, a unei porțiuni de intestin (în majoritate ileonul terminal) și a formațiunilor limfatice ale mezenterului respectiv. Denumirea inițială — datorată lui Crohn, Ginsburg și Oppenheimer (1932) — de ileită regională a fost înlocuită ulterior, în raport cu localizarea leziunilor, prin ileită terminală, enterită regională, enterocolită foliculară, enterită segmentară etc.

Boala a fost semnalată pe tot globul, la toate rasele. În S.U.A. apare cu o frecvență de 1 la 5 cazuri de colită ulceroasă. Atinge adulți tineri, frecvența maximă fiind între 15 și 35 de ani. Ambele sexe sînt egal interesate. Sarcina nu are o influență agravantă; s-au semnalat chiar ameliorări în cursul ei.

Etiologie. Nu s-a putut stabili vreo relație cu nici o infecție bacteriană sau virotică. În stadiile avansate — cînd leziunile interesează toată grosimea intestinului și s-au produs obstrucții ale căilor limfatice — se înțîlnesc inflamații și supurații produse de diverși agenți bacterieni. În ciuda asemănării leziunilor, nu s-au putut

stabili legături nici cu tuberculoza, nici cu sarcoidoza. Încă mai de mult s-a emis ipoteza că boala ar fi produsă printr-o reacție alergică față de diferiți agenți, iar mai recent, că ar apărea printr-un mecanism autoimun.

Leziuni ale arterelor mezenterice și ale ramificațiilor lor au fost încredințate uneori. Unii autori au susținut că inflamația formațiunilor limfatice mezenterice ar precede localizarea intestinală.

Anatomie patologică. Leziunile interesează un teritoriu bine delimitat al intestinului — mai ales ileonul terminal —, dar ele se pot localiza atît inițial, cît și secundar și pe alte segmente ale tubului digestiv. În ordinea frecvenței pot fi interesate ileonul terminal, cel proximal, cecul, jejunul, colonul, rectul, duodenul, stomacul și esofagul.

Cea mai precoce leziune se întinde pe o distanță de 6 — 20 cm. Intestinul se îngroașă, devine rigid, seroasa hiperemică, mezenterul se edemațiază și se încarcă cu grăsime. Ganglionii mezenterici se hipertrofiază. Într-un stadiu avansat se pot produce aderențe, perforații și fistule între anse de intestin subțire, între acesta și sigmoid, rect

sau vezică. Se pot realiza abcese și fistule cu deschidere la piele. Lumenul intestinului se îngustează. Submucoasa se infiltrează, mucoasa se ulcerează.

Microscopic, se observă infiltrații de celule eozinofile și limfocite ce alcătuiesc tuberculi granulomatoși caracteristici, cu celule gigante în centrul lor, dar fără degenerescență cazeoasă. Endoteliul limfatic proliferază obstruind căile limfatice respective, urmarea fiind apariția unui grad variabil de edem. Leziunile cele mai importante se găsesc la nivelul submucoasei, dar ele cuprind și mucoasa, mezenterul și ganglionii mezenterici. Mucoasa se poate necroza și infecta; își face apariția ulterior un proces de fibrozare ce sporește rigiditatea intestinului, apar stenoze, iar intestinul supraiacent se dilată.

Simptomatologie. Uneori debutul clinic este brusc, marcat printr-o simptomatologie foarte asemănătoare cu cea a apendicitei acute sau a unei perforații, adevărata natură a bolii stabilindu-se la intervenție. Alteori, boala se manifestă acut printr-un proces de limfadenită mezenterică. Mult mai rar ea se exteriorizează printr-o complicație (ocluzie, hemoragie).

În majoritatea cazurilor, timp de luni și ani, simptomatologia este discretă, manifestându-se cu tulburări generale (pierdere în greutate, debilitate, puseuri subfebrile), la care se asociază variate simptome și semne locale. Bolnavii se pot plînge de dureri abdominale cu caracter de crampe. Durerea poate apărea cu ocazia unui efort fizic sau în urma unei stări emoționale. De obicei se instalează progresiv și variază în intensitate, fiind mai accentuată după masă, după unele mișcări sau tuse.

Localizarea ei este în cadranul inferior drept al abdomenului, suprapunându-se cu aria dureroasă din apendicită, pe care însă o depășește. Se

pot produce uneori iradieri dureroase pe traiectul ramurilor plexului lombar drept, mai ales de-a lungul nervului genitocrural.

Diareea este un semn important. De cele mai multe ori scaunele sînt moi, semilichide sau apoase, în număr de 2—6 pe zi. Ele nu conțin de obicei sînge sau puroi vizibil. Melena francă este rară, dar hemoragiile oculte sînt frecvente. Diareea poate lipsi, scaunele fiind aparent normale. Rareori există constipație.

Semnele fizice pot lipsi în unele cazuri, boala evoluînd cu faze de dureri abdominale, diaree, stare febrilă moderată, eventual cu vărsături și cu faze de remisiune în care tulburările se estompează. Atît în fazele de activitate, cît și în remisiuni se pot observa la examenul obiectiv o serie de semne, dintre care unele foarte sugestive. La palparea abdomenului se poate constata o împăstare sensibilă sau dureroasă în fosa iliacă dreaptă. Această împăstare este mai întinsă decît în apendicită. În cadrul zonei de împăstare — sau separat și uneori chiar izolat de aceasta — se poate palpa un segment de intestin de consistență dură, ca o coardă rezistentă, sensibilă, de obicei mobilă („semnul coardei“). Zona împăstată poate fi explorată și prin tușeul rectal. Febra este instabilă, de mică intensitate.

Examene de laborator. Anemia este prezentă. Hemograma pune în evidență deficiența de fier. Numărul de leucocite este crescut, viteza de sedimentare a hematiilor este mărită. Proteinele serice sînt scăzute ca urmare a unei alimentații insuficiente, a malabsorbției, ca și a pierderii crescute de proteine prin intestin. În cazurile avansate, cu complicații (abcese, fistule, sindrom de ansă oarbă), se produce o stare accentuată de subnutriție, semne de hipovitaminoză D, hipocalcemie (spasmofilie), hipokaliemie, anemie macrocitară etc.

Examenul radiologic este foarte util. Ingestia de substanță baritată, ca și irigoscopia pun în evidență date ce permit confirmarea diagnosticului. Se constată rigiditatea unui segment intestinal, de obicei la nivelul ileonului terminal, cu prinderea eventuală a cecului. În primele stadii, ansa ileală interesată prezintă un aspect areolat al mucoasei, cu lumenul îngustat. În stadii mai avansate, ileonul terminal este fibrozat și stenozat. Deasupra stenozei, intestinul este de obicei dilatat. La acest nivel substanța opacă stagnează, fiind dispersată în lichidul intestinal sau acumulată în grămezi mari. Se pot observa firișoare opace între ileonul terminal și cec, semnificative pentru existența unor fistule mici. Uneori, se pot găsi semnele unor stenoze multiple, separate prin porțiuni de intestin dilatate, avînd un conținut de bariu aglomerat, alteleori semne ce trădează existența unor comunicări largi între intestinul subțire și colon, rect sau vezica urinară.

Complicații. O serie de complicații locale și regionale (stenoze, abcese, fistule), ca și o parte din repercusiunile asupra stării generale (malabsorbția, subnutriția) au fost deja menționate în paragrafele precedente. Amintim aici o serie de manifestări ce pot fi întîlnite în stări avansate: leziuni cutanate, piodermice și ulcerose, eritem nodos, pigmentarea brună a pielii, mai ales pe antebrațe și gambe, uscăciunea pielii, manifestări articulare (artrită sacroiliacă, spondilartrită anchilozantă, poliartrite asemănătoare clinic cu artrita reumatoidă). Cancerul colic ar fi mai frecvent la bolnavii cu boală Crohn.

Diagnosticul. În stadiile precoce este foarte greu de recunoscut boala. Potrivit unei statistici recente, diagnosticul inițial al cazurilor de boală Crohn nu a fost corect decît în 6% din cazuri. Afirmarea enteritei regionale este posibilă pe baza simptomelor (dureri

abdominale, diaree) și a semnelor fizice, coroborate cu datele explorării radiologice. În cazurile în care diagnosticul nu poate fi pus — mai ales în formele cu debut brusc —, se impune laparatomia.

Evoluție. Aproximativ în 10 — 20% din cazuri boala evoluează spontan spre vindecare, iar în circa 10 — 15%, ca o ileită acută. În rest (2/3), evoluția este îndelungată cu faze de exacerbare și faze de remisiune. În astfel de cazuri apar complicații. Primul caz menționat de Crohn (în anul 1932) a prezentat o remisiune de 25 de ani pînă la o nouă recidivă.

Prognosticul variază în raport cu forma clinică. Chiar în cazurile aparent blînde prognosticul rămîne rezervat, pentru că oricînd pot apărea recidive sau complicații ce pot fi grave.

Tratamentul bolii Crohn este dificil, pe de o parte pentru că nu se cunoaște agentul etiologic și, pe de altă parte, pentru că încă nu este specific. Aprecierea eficienței sale prezintă de asemenea dificultăți, întrucît evoluția naturală a bolii este variabilă, vindecarea fiind spontană uneori.

Repaușul la pat este indicat în stadiile acute (febră, dureri mari, diaree, pierdere ponderală), în rest fiind recomandată limitarea eforturilor.

Reechilibrarea neurovegetativă trebuie asigurată. Bolnavii vor fi lămuriți că boala se poate vindeca, chiar spontan, și că prin tratament se pot obține rezultate bune.

Alimentația va fi adaptată stării tubului digestiv și gradului de denutriție. Regimul alimentar va fi în general hipercaloric, hiperprotidic, bogat în vitamine și săruri, sărac în lipide, suficient de bogat în glucide. Vor fi excluse alimentele cu conținut celulozic important. Se va asigura în toate cazurile crușarea intestinului. Cînd este indicată restricția alimentară

— ca în stările subocluzive sau înainte de intervenție —, aceasta va fi instituită pentru o durată cât mai scurtă. Se va asigura în toate cazurile reechilibrarea hidro-electrolitică.

Medicația va fi în primul rând simptomatică. În caz de dureri intense se va folosi fosfatul de codeină (30 — 60 mg/doză). Antispasticele sînt mai puțin eficiente (papaverina, beladona); sedativele (barbiturice, hidratul de cloral) sînt indicate în insomnie.

Dezinfectantele intestinale aduc beneficii de necontestat. Derivații de oxichinoleină se administrează în doze obișnuite pe perioade scurte și repetat. Sulfamidele greu resorbabile sînt mult întrebuintate (Ftalilsulfatiazol, Sulfaguanidină, 3 — 4 g/zi, timp de 2 — 3 săptămîni). Tratamentul sistematic cu Salazosulfapiridină are mulți partizani.

Dintre antibiotice se prescrie, 10 zile consecutiv, Neomycina.

Medicamentele cu acțiune de pansament (săruri de bismut) vor fi administrate pe perioade mai mari și repetat.

Ca medicație patogenică, corticosteroizii sînt apreciați și în tratamentul bolii Crohn. În unele forme cu evoluție acută, efectul lor este prompt, tulburările sînt înlăturate sau reduse, starea psihică este influențată favorabil, nutriția se ameliorează. Se poate administra Prednison, cîteva săptămîni sau luni, în doză inițială de 30 — 40 mg/zi, menținută 5 — 10 zile, și în doză de 10 — 20 mg/zi ca doză de întreținere pe o perioadă de 30 — 40 de zile, scăzînd apoi treptat.

În locul Prednisonului, unii autori recomandă ACTH retard, 40 u. de 2 ori/zi la început, apoi numai cîte 20 u.

Indicația medicației imunodepresive este de dată mai recentă: azathioprina (Imuran) poate fi administrată în toate formele clinice (4 mg/kilocorp, în doze fracționate, timp de 10 zile, apoi cîte 2 mg/kilocorp, timp îndelungat — pînă la 20 de luni). Rezultatele par încurajatoare, dar există riscul deprimării hematopoiezei. Această medicație ar produce ameliorări de lungă durată — practic echivalente ale vindecării.

Radioterapia locală în doze mici, antiinflamatorii, nu a corespuns așteptărilor.

Intervenția chirurgicală de urgență se impune în unele complicații (ocluzie, perforații, hemoragii). Abcesele și fistulele sînt o indicație pentru intervenție. Tumoarea realizată de porțiunea de intestin afectată, împreună cu traiectele fistuloase și cu mezenterul respectiv vor fi extirpate în bloc, restabilindu-se continuitatea intestinului. Scurtcircuitarea fără rezecție nu se mai practică. În cazurile la care s-a intervenit de urgență pentru „apendicită acută” sau „abdomen acut”, nu se indică extirparea apendicelui dacă acesta este îndemn, ci numai practicarea infiltrațiilor cu novocaină ale mezenterului și aplicarea tratamentului medical.

Astăzi mortalitatea operatorie este scăzută. După o perioadă de ameliorare postoperatorie, boala recidivează cam în 15% din cazuri.

BOALA WHIPPLE

Este produsă prin depunerea de lipide și mucopolizaharide în peretele intestinului și în ganglionii mezenterici. Denumirea inițială de „lipodistrofie intestinală” s-a dovedit improprie. Astăzi se consideră că boala este de origine bacteriană. Descrisă în 1907, boala Whipple se întâlnește rar, în Franța primul caz fiind publicat abia în 1959, iar literatura medicală, până în anul 1960, citează doar 81 de cazuri.

Boala afectează indivizi de vârstă mijlocie, predominând la bărbați.

Anatomie patologică. Leziunile caracteristice se găsesc la nivelul peretelui intestinal și al ganglionilor mezenterici, uneori și la nivelul ganglionilor periferici.

Peretele intestinului este îngroșat, cu seroasa mată. Mezenterul este îngroșat, iar ganglionii mezenterici măriți. Există uneori ascită, semne de endopericardită, pleurezie. Deseori splina este atrofică și ficatul steatozic.

Vilozitățile sînt turtite, corionul subepitelial infiltrat.

La microscopul optic corionul este infiltrat, în timp ce bordura „în perie” a celulelor epiteliale, membrana bazală a acestora, ca și epiteliul în întregime sînt respectate. Infiltrația are

loc în celulele histiocitare, sub forma de corpusculi P.A.S.-pozitivi (corpusculii Sieracki).

În ganglioni se remarcă numeroase celule reticuloendoteliale încărcate cu substanță P.A.S.-pozitivă. Ganglionii devin chistici, apoi se sclerozează. În mezenter se observă aceeași infiltrație cu celule încărcate P.A.S.-pozitiv și fibroză.

Microscopul electronic confirmă integritatea învelișului epitelial al intestinului și arată două tipuri de leziuni: a) grupuri de celule histiocitare încărcate cu corpusculi P.A.S.-pozitivi, dar și gram-pozitivi; b) sub epiteliu și între celulele reticulare, în *lamina propria*, se găsesc elemente figurate interpretate ca elemente bacteriene.

Etiopatogenie. În lumina datelor de microscopie electronică, boala Whipple apare ca o afecțiune microbiană. Corpusculii Sieracki ar fi formați din corpi bacterieni în diferite stadii de degenerare, fagocitați de celulele histiocitare. Agentul ar fi un *Corynebacterium aerobium*, gram-pozitiv, cu afinitate deosebită pentru sistemul reticulohistiocitar. Difuziunea infecției este posibilă în tot organismul.

Anomaliile metabolice ale celulelor mucoasei intestinale, ca și procesul infiltrativ din corion și obstrucția canalelor limfatice ar explica tulburarea absorbției lipidelor și proteinelor.

Simptomatologie. Debutul este insidios, foarte adesea cu manifestări articulare, uneori simple artralгии, la care se asociază eventual mialгии; alteori, boala apare cu tumefacții la nivelul articulațiilor mari, rigiditate și febră, ca o poliartrită subacută, ce evoluează în puseuri. Cu timpul se ivesc dureri abdominale și diaree. Diareea se întâlnește în marea majoritate a cazurilor, putând fi de tipul celei din enteropatiile exsudative, dar mai ales este vorba de steatoree, cu 5 — 20 de scaune moi pe zi.

Pe parcursul bolii diareea poate lipsi episodic.

Deseori bolnavii se plâng de lipsa poftei de mâncare, mergînd pînă la anorexie, greață și vărsături. Ei pierd mult în greutate, prezintă astenie fizică și psihică. Pot apărea și manifestări neurologice, cu perturbări ale electroencefalogramei.

La examenul obiectiv frapează starea de emaciare, pigmentarea cenușie sau brună a pielii și, uneori, existența petelor purpurice. În stadii avansate se pot constata edeme ale gambelor.

S-au semnalat uneori semne de inflamație pleurală. Tensiunea arterială este scăzută.

Abdomenul este frecvent balonat, moale, uneori vag împăsttat. Se pot palpa eventual mase neprecis delimitate.

Ficatul și splina nu prezintă de obicei modificări. Uneori se pot palpa ganglioni limfatici periferici.

Examene de laborator. Se constată semne de anemie hipocromă, microcitară, ușoară leucocitoză, creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor, hipoproteinemie cu hipoalbuminemie. Colesterolul este scăzut; calcemia, de

asemenea. Mucoproteinele serice sînt crescute.

Chimismul gastric arată valori scăzute sau chiar absența acidului clorhidric. Uneori, poate apărea în urină o substanță de tipul proteinei Bence-Jones. Examenul coprologic indică prezența acizilor grași.

Malabsorbția este dovedită prin proba cu d-xiloză, glucoză și prin testele cu trioleină și acid oleic marcate.

La examenul endoscopic, mucoasa rectală apare friabilă și prezintă deseori un aspect granulos.

Examenul radiologic pune în evidență îngroșarea mucoasei intestinului subțire. Tranzitul este accelerat în unele anse intestinale și încetinit, în altele. Bariul precipită în flocoane mari în lichidul de stază. Uneori, ansele intestinale sînt deplasate de mase ganglionare.

Evoluția este trenantă, timp de ani, cu faze de acalmie și exacerbări. Se ajunge la cașexie, dacă nu se instituie un tratament adecvat.

Prognosticul este sever. Se poate agrava prin apariția complicațiilor infecțioase ce se pot ivi ca urmare a slabei apărări datorite denutriției.

Diagnosticul pozitiv poate fi vag sugerat de simptomele și semnele clinice, dar afirmarea categorică este posibilă numai prin datele histologice caracteristice furnizate de biopsia jejunală — pentru intestin și de biopsia chirurgicală — pentru mezenter. Biopsia ganglionilor periferici poate aduce uneori precizarea histologică, iar necropsia pe cea diagnostică, în unele cazuri.

Tratament. Antibioticele par a deveni tratamentul specific al acestei boli de lungă durată și cu pericol letal. S-au folosit, cu rezultate bune, Aureomicina, Penicilina, Streptomicina, Cloramfenicolul, Tetraciclina, Neomicina, Eritromicina, Salazopyrina. Asocierea corticoterapiei pare foarte utilă.

COLONUL IRITABIL

Noțiunea de colon iritabil cuprinde perturbări ale motilității colonului, la care se asociază în grad variabil tulburări de ordin mucosecretor la pacienți cu manifestări neurovegetative.

Nu este vorba de o entitate nosologică bine caracterizată, ci de un sindrom care uneori evoluează independent, iar alteori concomitent cu tulburări produse de diverse boli.

În decursul timpului, perturbările ce intră în sfera noțiunii de colon iritabil au fost reunite sub denumiri diferite: nevroză colică, colon spastic, colon instabil, colon hiperreactiv, constipație spastică, constipație hipertonică, colită funcțională cronică, colită de purgație, colită mucoasă, colită sau colopatie mucomembranoasă.

Etiopatogenie. Boala apare ca urmare a acțiunii factorilor emoționali (stări de tensiune nervoasă, viață agitată).

Fumatul excesiv poate contribui la apariția acestui sindrom.

Iritații intestinale, sechele ale unei infecții enterocolitice, produse sau întreținute de o alimentație neadecvată, pot sta la baza apariției tulburărilor ce caracterizează sindromul colonului iritabil (alimente bogate în celuloză,

sosuri, condimente, lichide prea reci sau prea fierbinți). Abuzul de laxative este de asemenea un factor etiologic.

Uneori pot fi implicați factori alimentari alergici. În perioada în care se consumă astfel de alimente s-au putut constata existența unei eozinofilii sanguine și prezența de eozinofile sau de cristale Charcot-Leyden în scaune. Unii autori au semnalat apariția manifestărilor intestinale ale colonului iritabil la astmatici, concomitent sau în alternanță cu crizele de astm bronșic.

Colonul iritabil poate fi întâlnit pur sau asociat cu constipația, apendicita, boala ulceroasă, afecțiuni ginecologice etc.

Mecanismul de producere a tulburărilor are la bază o tulburare nervoasă generală sau una locală, abdominală. Se produce un dezechilibru neurovegetativ, cu realizarea unei stări diskinetice colice și exagerarea secreției de mucus. Uneori, secreția de mucus este temporar redusă sau chiar absentă.

Simptomatologie. Bolnavii prezintă jenă abdominală localizată în partea inferioară a abdomenului, fie în dreapta, fie mai ales în stînga, alteori cuprinzînd însă tot abdomenul. Această jenă

este asociată cu senzații anormale, de apăsare sau de greutate și de balonare. Jena se transformă de multe ori în durere. Durerea poate fi continuată, dar trecătoare (minute, ore, zile, luni), de intensitate variabilă. Deseori durerea are caracter de cram-pă abdominală și apare în crize care pot fi violente. În timpul crizelor dureroase bolnavul este silit să ia atitudini antalgice (aplecarea trunchiului pe bazin, flectarea gambelor pe coapse și a coapselor pe bazin). Eliminările de gaze, mucus sau materii fecale dure, sub formă de „gloanțe”, aduc de obicei ușurarea. La unii bolnavi defecația produce tenesme.

Constipația este prezentă în majoritatea cazurilor. Uneori, ea este mai mult afirmată decât reală (la bolnavii care obișnuiesc laxative). Evacuările sînt fracționate. Scaunele sînt uneori tari, sub formă de „gloanțe”, alteori de consistență mijlocie, cilindrice, înguste în formă de „creioane”.

Odată cu scaunele sau izolat, pot fi eliminate cantități variabile de mucus clar, fluid sau concretat. Mucusul poate înveli fecalele sau poate forma mucomembrane în fișii lungi, alcătuint panglici sau adevărate mulaje ale colonului. Eliminările sînt precedate și uneori urmate de crampe.

Diareea se întâlnește cam în 25% din cazuri. Este vorba mai mult de falsă diaree, decât de diaree adevărată. Scaunele nu conțin nici sînge, nici puroi.

De multe ori bolnavii au chemări la scaun după masă. Este vorba de exagerarea reflexului gastrocolic. Pot acuza greață sau vărsături, prin stază duodenală și spasm piloric. Pofta de mîncare este scăzută, denutriția fiind frecventă.

În afara tulburărilor digestive, bolnavii prezintă o serie de manifestări nevrotice: nervozitate, cefalee, fatigabilitate, instabilitate neurocirculatorie (palpitații, senzație de căldură

la nivelul feței, cu roșeață, transpirații, precedate sau independente de senzația de frig). Sînt preocupați de starea lor digestivă și generală, pot avea insomnii, se tem de boli grave (cancerofobie).

La examenul obiectiv se constată semne puține. Rareori bolnavii prezintă stare bună nutritivă. De obicei sînt subponderali. Obișnuit abdomenul este balonat. Colonul — mai ales descendentul și sigmoidul — este palpabil ca o coardă dureroasă. În rest, palparea abdomenului arată un grad de sensibilitate. Tușeul rectal nu descoperă nimic deosebit.

Examene de laborator. *Rectosigmoidoscopia* nu arată existența de leziuni. Rareori se poate remarca o discretă stare congestivă a mucoasei. Endoscopul avansează cu greutate, din cauza spasmelor posibile cauzate de manevrele de introducere.

Examenul radiologic descendent al tubului digestiv este de foarte multe ori normal. Uneori se pot remarca spasme localizate pe un segment colic — transvers, descendent sau sigmoid.

Irigoscopia decurge uneori cu greutate, din cauza spasmelor provocate de pătrunderea emulsiei baritate. În afara spasmelor nu se găsesc semne de leziuni ale peretelui intestinal.

Examenul materiilor fecale nu indică modificări de digestie. Nu există nici sînge, nici puroi. Mucusul, cînd există, nu este amestecat cu materiile fecale. El formează fie un înveliș al acestora, fie benzi lungi, uneori un aspect de mulaje de intestin.

Evoluție și prognostic. Evoluția bolii este favorabilă prin tratament perseverent. Recidivele sînt însă frecvente. Prognosticul este în general bun.

Diagnosticul pozitiv al colonului iritabil nu se poate afirma decât după eliminarea eventualității unor boli organice. Diagnosticul este sugerat de o

îndelungată perioadă de jenă sau dureri abdominale, cu sediul mai ales în partea inferioară, care au deseori caracter de crampe apărînd în crize, cu constipație, mai rar diaree, uneori cu eliminări de mucus, balonare, scaune fără sînge sau puroi; de asemenea, alimentația neigienică, folosirea laxativelor în mod exagerat și manifestările nevrotice ghidează diagnosticul.

Diagnosticul diferențial se va face, în primul rînd, cu cancerul colonului. În acest scop se vor folosi toate mijloacele de investiție, spre a putea surprinde afecțiunea malignă cît mai la început. Se vor diferenția apoi, prin caracterele proprii, apendicita, enterocolitele cronice, diverticuloza și diverticulita, colita ulceroasă, enterita regională, tuberculoza intestinală, parazitozele intestinale, pancreatita cronică, porfiriea, litiaza biliară, boala ulceroasă.

Tratamentul va fi aplicat timp îndelungat și perseverent. Primul obiectiv este sedarea bolnavului. Medicul va căuta să obțină încrederea și colaborarea bolnavului printr-o atitudine corectă și precisă. El va fi categoric în afirmațiile sale, evitînd să se contradică.

Bolnavilor constipați le sînt indicate *practicarea exercițiilor*

lor de gimnastică — eventual a unui sport ușor și plimbările. Cei care au dureri mari se vor odihni în pat pe perioada strict necesară. Aplicarea de căldură, unde ultracurte, raze ultraviolete este foarte utilă.

Regimul alimentar este foarte important. Se va cruța intestinul prin evitarea iritantelor (sosuri, prăjeli, alimente bogate în celuloză, dulciuri în exces, lichide reci sau prea fierbinți, condimente, cafea, ceai concentrat, băuturi alcoolice). Se va reduce sau suprima fumatul.

Diareea va fi diferențiată de falsa diaree și va fi combătută după caz.

Medicația. Se vor înlătura laxativele. În cazul constipației se pot permite cantități mici de magnezie calcinată sau ulei de parafină. Apele minerale sînt utile, mai ales în cură hidrominerală în stațiuni (Sîngeorz, Vîlcele, Slănic-Moldova). În prescrierea lor se va ține seama de starea chimismului gastric. În general, vor fi administrate călduțe. Se vor administra antispastice (beladonă, papaverină, anticolinergice de sinteză), sedative (Luminal, bromuri, valeriană, Meproamat, Napoton, Hidroxizin), pansamente intestinale (săruri de bismut, Coreină, Galcorin) pe perioade scurte, vitamine (A, D₂, B₁), după caz.

CONSTIPAȚIA

Constipația poate fi definită ca evacuarea insuficientă a conținutului intestinal. Scaunele sînt rare, de consistență crescută și în cantitate redusă.

În mod normal, majoritatea oamenilor elimină în fiecare zi un scaun format, de consistență mijlocie, în cantitate de 60 — 250 g.

Etiologie. Factorii etiologici ai constipației sînt de natură variată. Realizarea constipației se datorește, în special, încetării progresiunii conținutului colonului și stazării acestuia în unele zone (cec, ascendent, transvers, descendent sau sigmoid), dar mai ales dificultății de evacuare, cu stazărea în rect.

În funcție de factorii etiologici, de modul de producere și contextul clinic, se pot deosebi:

Constipația întâmplătoare — manifestarea unei tulburări funcționale, cauzată de diverși factori incidentali de durată de obicei scurtă și care dispare odată cu încetarea acțiunii acestor factori.

Constipația simptomatică — manifestarea unor tulburări produse de leziuni ale intestinului sau ale organelor vecine. În această situație, constipația apare ca un element se-

cundar, ca simptom în cadrul unei boli organice, și nu dispare decît după înlăturarea cauzei primare.

Constipația primară sau constipația-boală, fără legătură evidentă cu un anumit factor etiologic, este *constipația obișnuită (habituală)*, cu evoluție îndelungată, începînd uneori în copilărie și durînd eventual toată viața, dacă nu este tratată cu perseverență.

CONSTIPAȚIA ÎNTÎMPLĂTOARE

Această varietate de constipație se poate întîlni la orice persoană care își schimbă pentru un anumit timp modul de viață (program de lucru, deplasare într-o altă localitate, repaus sau numai o imobilizare relativă), în cazul reducerii alimentației (cură de slăbire) sau a ingestiei de lichide, în caz de vărsături, în cursul bolilor febrile, al unor manifestări dureroase (colică hepatică sau nefretică etc.), în boala ulceroasă, după unele medicamente (carbonat de calciu, antispastice, opioace, sulfat de bariu etc.).

Simptomatologie. Această varietate de constipație se manifestă prin eva-

cuări rare, la intervale de zile. Scaunele sînt mult deshidratate, dure. De obicei nu există alte tulburări.

Tratamentul constipației trecătoare este simplu. Uneori constipația dispăre odată cu revenirea la modul obișnuit de viață. Alteori, este necesară administrarea unui purgativ sau laxativ. Persoanele slăbite vor beneficia de practicarea unei clisme evacuatoare. În cazurile în care constipația a apărut după administrarea unor medicamente, suprimarea acestora sau corectarea efectului lor readuc funcția intestinului la normal. După o explorare radiologică se poate înlesni eliminarea sulfatului de bariu printr-o clismă sau un purgativ. Efectul constipant al unor alimente poate fi înlăturat prin folosirea concomitentă a altora care favorizează evacuarea intestinală.

CONSTIPAȚIA SIMPTOMATICĂ

Constipația simptomatică apare în cursul altor afecțiuni, începînd și sfîrșind odată cu acestea. Ea este mai ales urmarea unei cauze de ordin mecanic: malformații congenitale ale intestinului (dolicocolon, megacolon, cec mobil, dextropoziție colică etc.), procese inflamatorii care fixează intestinul, îl cudează sau îi reduc calibrul (periviscerite, epiploite, apendicite, anexite, tuberculoza intestinului) sau un proces tumoral malign.

Constipația simptomatică are mai mult caracterul de obstrucție intestinală.

Simptomatologie. Simptomele principale sînt: balonarea, durerile și răriră scaunelor. Rareori scaunele sînt tari. De obicei sînt moi și nu sînt precedate de eliminarea unor scaune tari. Episodic, balonarea și crampele se accentuează, realizîndu-se stări de subocluzie (sîndrom König) sau chiar ocluzie completă.

Diagnostic. Pentru stabilirea acestuia este necesar examenul radiologic.

Tratamentul constipației simptomatice este strîns legat de cel al bolii — cauză.

CONSTIPAȚIA CRONICĂ, PRIMARĂ, SAU OBIȘNUITĂ (HABITUALĂ) SAU CONSTIPAȚIA-BOALĂ

Este cea mai frecvent întîlnită. Ea apare în general ca o tulburare fără legătură imediată cu o cauză evidentă, ceea ce îi conferă caracterul de tulburare primară, de adevărată boală.

Constipația obișnuită este urmarea unor tulburări de ordin funcțional ce duc la încetinirea progresiunii conținutului colonului, la care se adaugă dificultatea evacuării rectale.

Etiopatogenie. Slăbirea musculaturii abdomenului sau a perineului duce la constipație. Bolile generale de lungă durată, vîrsta avansată, sarcinile repetate provoacă slăbirea musculaturii abdominale. Sedentarismul, prin scăderea tonusului muscular în general, influențează defavorabil atît tonusul musculaturii abdominale, cît și al celei intestinale. Limitarea mișcărilor diafragmului (obezitate, emfizem, sarcină la femei) predispune la constipație.

Compoziția conținutului intestinului gros (resturi alimentare reduse, insuficiența celulozei alimentare, supradigestia, hidratarea insuficientă a conținutului intestinal, variații extreme ale pH-ului intestinal, excesul de gaze) influențează excitabilitatea sa, scăzîndu-i motilitatea.

Atenuarea sau pierderea reflexului de defecație stă de foarte multe ori la baza instalării constipației cronice.

Copiii — de teama de a nu se murdări, și a fi certați — ezită să se prezinte la scaun. Părinții și educatorii impun uneori copiilor să meargă la scaun numai la anumite ore, și nu

atunci cînd sînt solicitați pe cale naturală. (La școală în orele de curs sau în timpul jocului, unii copii nu se duc la scaun).

Adulții — prin natura profesiei, prin exigența programului de lucru, prin imobilizarea îndelungată la locul de muncă sau prin jena față de anturaj — nu dau regulat urmare chemării la scaun.

Lipsa unui W.C. curat, comod și ferit de curenții de aer rece, poate determina pe unii să-și amîne evacuarea intestinului.

Scăderea excitabilității musculaturii intestinale și atenuarea reflexului de defecație se întîlnesc și la persoane care, de teama constipației, folosesc sistematic purgative sau clisme. Intestinul acestora este în majoritatea timpului gol, lipsit de excitantul natural.

Alimentația rafinată, cuprinzînd mai ales alimente sărace în reziduuri, și sedentarismul sînt motivele pentru care constipația se întîlnește, mai ales, la persoanele care locuiesc în oraș.

Simptomatologie. Constipația cronică necomplicată este săracă în simptome. De multe ori ea se manifestă numai prin evacuarea rară a intestinului. Scaunul are loc la intervale de cîteva zile (2 — 4) în majoritatea cazurilor, dar și la intervale mai mari (5 zile și mai mult). Scaunele sînt deshidratate, de consistență crescută, dure și închise la culoare. Scaunele din constipație sînt caracterizate prin fenomenul de hiper- sau supradigestie. Examenul microscopic arată resturi alimentare foarte puține, chiar celuloza nedigerabilă se găsește în cantitate foarte mică.

În unele cazuri bolnavii se plîng că nu au senzația de solicitare la scaun; alteori, de senzația de greutate la nivelul rectului sau de corp străin. Aceste tulburări traduc stagnarea materiilor la nivelul rectului, care se adaugă stagnării la nivelul colonului.

Explorarea abdomenului este de cele mai multe ori nedureroasă. Abdomenul devine sensibil sau dureros cînd intestinul este iritat sau inflammat în urma stagnării repetate și îndelungate a materiilor fecale, adică atunci cînd au apărut unele complicații. În astfel de cazuri, descendentul și sigmoidul, chiar cînd sînt goale, pot fi simțite ca o coardă ce rulează sub deget, datorită procesului inflamator și mai ales spasmului. Spre deosebire de colonul stîng care se află în spasm, colonul drept devine aton și se dilată, conținînd fie o masă voluminoasă de materii pastoase, fie lichid și gaze. Zona respectivă este dureroasă din cauza iritației sau inflamației colonului.

Explorarea rectului cu ajutorul degetului poate furniza date importante. În mod normal, rectul este gol în intervalul dintre evacuări. Cînd constipația s-a produs prin stază la nivelul rectului, acesta este plin de materii fecale.

Examene de laborator. *Rectoscoopia* nu arată existența unor leziuni. Uneori se pot pune în evidență stări congestive discrete, datorate mai ales clismelor sau administrării de purgative.

Examenul radiologic este util. În mod normal, substanța de contrast ajunge la cec cam la două ore și jumătate după ce a fost ingerată, umple complet cecul și ascendentul cam în 4 ore, apare în restul colonului în aproximativ 12 ore și începe să fie eliminată după 24 de ore. Eliminarea completă se face de obicei în 36 — 48 de ore. La constipație, coloana baritată traversează lent cadrul colonului, inegal, stagnînd în unele segmente 24 — 36 — 48 de ore și chiar mai mult, în timp ce în altele progresează cu o viteză egală sau chiar mai mare decît la normal. Locul de stagnare poate fi în primul rînd sigmoidul, apoi colonul drept (cec și ascendent). Concomitent cu stagnarea în sigmoid

se poate constata și o stagnare în colonul descendent și la nivelul rectului. Stagnarea este importantă în porțiunile intestinului lipsite de tonicitate. În afară de zone cu stază intestinală, examenul radiologic poate evidenția concomitent (mai ales la nivelul transversului și sigmoidului) stări de spasm. Examenul radiologic este de cea mai mare importanță pentru eliminarea diagnosticului de neoplasm al colonului stâng.

Forme clinice. S-a considerat multă vreme că forma obișnuită a constipației este datorată unei stări de atonie a intestinului (*constipația atonă*) și — în opoziție cu aceasta a fost creată o a doua formă: *constipația spastică*, produsă printr-o stare de spasm a intestinului.

Experiența clinică și cercetările radiologice au pus în evidență faptul că niciodată nu se produce o stare de atonie sau de spasm al întregului colon și că deci existența unei constipații „atone pure” sau „spastice pure” nu se poate susține.

Forma obișnuită a constipației cronice — constipația zisă atonă — este în realitate o constipație atono-spastică.

Durerile se datorează spasmului colic și inflamației secundare a mucoasei, produsă de stagnarea fecală.

Forme topografice. Denumirea de *constipație dreaptă* poate fi atribuită cazurilor în care, pe de o parte, sediul stărnării materiilor fecale este colonul drept, iar pe de altă parte la nivelul respectiv se găsește un proces de iritație sau de inflamație a cecului și ascendentului, eventual și a peritoneului visceral respectiv (colită dreaptă, tiflită, pericolită, peritiflită). La nivelul cecului și ascendentului se acumulează mari cantități de materii fecale. Uneori, conținutul colonului este compact, de consistență păstoasă, luând aspectul unei tumori ce poate fi bine delimitată. Alteori,

conținutul cecului este lichid și gazos, evidențiabil prin clapotaj.

Scaunele sînt rare, uneori de consistență crescută, alteori păstoase. Evacuarea este în majoritate insuficientă. Din cînd în cînd apar episoade diareice, dar cu evacuare insuficientă. Pe acest fond de evacuări reduse, apar la intervale relativ mari evacuări masive de materii, datorate deplasării mai bruste a conținutului din cecoascendent în transvers, descendent și sigmoid, cu evacuare relativ brutală. Scaunul este păstos și lichid, negricios la culoare și foarte fetid — în cazurile în care se adaugă un proces de putrefacție, sau fad — cînd predomină procesele de fermentație. Evacuarea lui într-unul sau mai mulți timpi aduce o sedare a tulburărilor pentru cîteva zile, după care simptomatologia revine din plin.

Constipația stîngă este realizată prin stagnarea materiilor la nivelul colonului stîng, mai frecvent la nivelul sigmoidului. Colonul stîng se palpează ca o coardă („coardă colică”). Cîteodată se pot palpa mase dure (fecaloame) și rareori se constată semne de conținut hidro-aeric. Materiile sînt în marea majoritate a cazurilor dure. Mai rar se produc episoade diareice sau false diaree. Cînd scaunele sînt dure, ele pot apărea învelite de un strat de mucus.

Constipația rectală sau dischezia este forma cea mai frecventă, caracterizată fiind prin stagnarea materiilor în ampula rectală. Prezintă o serie de particularități etiopatogenice și simptomatice, ceea ce îi conferă un mare grad de individualitate.

Constipația rectală poate fi cauzată de diferiți factori. O primă cauză este slăbirea sau abolirea reflexului de defecație, la cei care neglijează chemarea la scaun. Slăbirea musculaturii abdominale, a perineului sau a diafragmului, care are ca urmare scăderea apăsării abdominale asupra colo-

nului în timpul defecției, este o altă cauză frecventă. Această slăbire a musculaturii apare mai ales la bătrâni, la bolnavii emfizematoși sau astmatici, la femeile cu rupturi ale perineului și la unele persoane cu un grad avansat de debilitate fizică. Boli nervoase sau mentale pot sta de asemenea la baza unei constipații rectale, prin lipsa chemării la scaun sau prin neascultarea acestei chemări. Leziuni ale rectului — ca stenoze sau tumori rectale joase — pot determina apariția unei astfel de constipații. Mai rar este produsă prin compresiunea rectului de către tumori de vecinătate (uterine, ovariene etc.).

Simptomatologia constipației rectale este caracteristică. Bolnavii nu mai au senzația de chemare la scaun. Unii percep la nivelul rectului o senzație de greutate sau de corp străin. Ei relatează că, de mai multe ori pe zi sau continuu, pierd prin orificiul anal cantități variabile de lichid având culoarea și mirosul materiilor fecale. Bolnavii pot avea scaun la intervale mari de timp, mai ales după folosirea de supozitoare, purgative sau clisme.

La examenul digital al rectului se constată prezența de materii fecale în ampula rectală. Într-un grad ușor se găsesc materii întărite ce formează boluri, care pot fi eliminate după clismă sau purgativ. Într-un grad avansat, ampula rectală este ocupată de o cantitate importantă de materii ce alcătuiesc o masă unică, un bloc de consistență păstoasă sau dură, ce nu poate fi evacuat decât după ramolirea și dezagregarea lui prin mijloace mecanice. Prin iritație și inflamație, mucoasa rectală secretă un lichid care dizolvă un strat subțire de la suprafața bolului fecal. Bolnavul are în permanență senzația de chemare la scaun, dar nu poate evacua fecale propriu-zise, ci o cantitate mică de lichid fecaloid, pe care alteori îl pierde spontan.

În afară de *rectită*, altă complicație sînt *hemoroizii*, care pot sîngera sau se pot inflama (tromboflebită hemoroidală); se mai pot produce *eczeme anale* și *perianale*, *abcese perianale*, *flegmoane ischiorectale*.

Diagnosticul constipației cronice este în general ușor de făcut. Constipația este caracterizată prin evacuarea mai rară și insuficientă a conținutului intestinal, scaunele fiind de consistență tare. În cazurile în care diagnosticul nu apare clar din anamneză și din examinarea bolnavului, se va recurge la determinarea timpului de traversare a intestinului gros prin examen radiologic, care poate preciza atît durata tranzitului, cît și zonele de stagnare a conținutului intestinal.

Constipația cronică va trebui deosebită de constipația simptomatică datorită neoplasmului colonului descendent. *Orice constipație de dată recentă și persistentă, la un adult sau vîrstnic, trebuie cercetată prin irigoscopie.*

Constipația cronică va trebui deosebită de *falsa constipație*. Sînt persoane care, obsedate de ideea de a evacua intestinul zilnic și complet, folosesc laxative, din cînd în cînd purgative și deseori chiar clisme. Cu toate măsurile pe care le iau, nu sînt satisfăcute și consultă medicul pentru constipație. La examenul clinic se poate constata o sensibilitate mai ales la nivelul colonului stîng, examenul radiologic arată tranzit normal, iar tușeul rectal găsește rectul gol. În cazurile în care intestinul a fost maltratat timp îndelungat prin mijloace de evacuare artificială, se pot găsi semne de inflamație, colită sau enterocolită.

Evoluție. Constipația cronică este o boală deseori neglijată. Evoluția este lungă — toată viața —, dacă nu se aplică din timp, în mod riguros, toate mijloacele de tratament. Perioadele de constipație pot alterna cu perioade în care evacuarea intestinală

se face normal, alteori însă apar episoade diareice, datorită inflamației intestinelor (colită și enterocolită secundare).

Prognostic. În general prognosticul este bun. Perioadele cu evacuare normală se pot prelungi sub acțiunea tratamentului, ajungându-se chiar la vindecare.

Profilaxie. Evitarea constipației este posibilă, în primul rând, prin întreținerea sau dezvoltarea reflexului de evacuare a intestinelor.

Din cea mai fragedă vîrstă copiii vor fi deprinși să dea ascultare chemării naturale la scaun și nu vor fi împiedicați să-și satisfacă nevoile. La vîrsta școlară copiii vor fi lămuși asupra importanței evacuării regulate a intestinelor. Părinții vor învăța pe copii să-și stabilească ora de evacuare, de preferință dimineața, fie la deșteptare, fie după micul dejun sau după masa de prînz. Femeile însărcinate vor căuta să-și mențină o bună tonicitate a musculaturii abdominale, prin gimnastică adecvată, mers sau plimbări. Bolnavii cu ptoze vor purta centură abdominală și vor practica exerciții de gimnastică specială.

Tratament. *Reeducarea intestinelor.* Un om sănătos își evacuează intestinul cam la aceeași oră și aproximativ în aceleași condiții. La deșteptare — odată cu schimbarea poziției corpului din orizontală în verticală — are loc o stimulare a mișcărilor intestinelor, care face ca materiile acumulate în colonul stîng să se deplaseze spre rect. La pătrunderea în rect apare senzația de chemare la scaun, care, dacă este ascultată, este urmată de declanșarea reflexului de defecație. Gustarea de dimineață contribuie prin reflexul gastrocolic la deplasarea materiilor spre partea terminală a colonului și la declanșarea mecanismului de evacuare. Pentru refacerea reflexului de defecație, perso-

nele constipate trebuie să dea ascultare celei mai slabe solicitări — dacă aceasta se produce — și să se prezinte la scaun. Chiar în absența solicitării, astfel de persoane se vor prezenta la scaun la ora cea mai convenabilă și vor încerca să declanșeze fără eforturi mari evacuarea. Prin repetare în zilele următoare se poate ajunge la restabilirea reflexului atenuat sau abolit. Chemarea la scaun și evacuarea pot fi favorizate prin ingestia unui pahar de apă rece dimineața pe nemîncate, asociat sau nu cu o linguriță de dulceață sau de miere, a unei cești de cafea după masa de prînz. Unele persoane folosesc, cu bune rezultate, fumatul unei fracțiuni de țigară.

Closetul trebuie să fie curat și comod, încălzit iarna, ferit de curenți de aer rece în timpul folosirii.

Persoanele cu perete abdominal slab pot ajuta contracția intestinelor practicînd un ușor masaj al abdomenului de la dreapta la stînga; de asemenea, ele pot evacua mai bine folosind closetele fără scaun.

Se recomandă ca în tentativa de a obține evacuarea intestinelor să nu se facă eforturi mari. Acest lucru trebuie respectat în special de către persoanele în vîrstă, hipertensivi, cardiaci.

Întărirea musculaturii abdominale. Mersul pe jos, moderat, ajută la întărirea musculaturii abdominale și la o mai eficientă evacuare. Practicarea unui sport, fără exces, este foarte utilă. Persoanele care nu au timp liber suficient pentru sport vor beneficia de gimnastică.

Mișcarea și exercițiile fizice sînt indicate în cazurile necomplicate ale constipației cronice.

Alimentația joacă un rol foarte important în tratamentul constipației de orice fel. Regimul alimentar nu reprezintă o înșiruire de restricții. Rația alimentară va cuprinde principii alimentare în cantitate suficientă, în

raport cu necesitățile energetice ale pacientului.

Un constipat cronic va lua trei și chiar patru mese pe zi: gustarea de dimineață, masa de prânz, eventual o a doua gustare și masa de seară.

Foarte important este să nu se neglijeze gustarea de dimineață, care va fi consumată fără grabă, ca și celelalte mese de altfel. Persoanele care vin obosite de la lucru nu vor mânca imediat, ci numai după ce se vor odihni puțin.

Lista alimentelor permise va fi întocmită în funcție de starea tubului digestiv, de felul constipației și de existența complicațiilor.

În constipația cronică necomplicată vor predomina alimentele cu acțiune laxativă. Cele de origine vegetală vor fi permise din abundență și vor fi consumate în bună parte crude (salate, fructe). Prin bogăția lor în celuloză, aceste alimente măresc conținutul intestinului gros și favorizează dezvoltarea florei de fermentație, ai cărei produși stimulează peristaltismul intestinal. Alimentele de origine animală — care lasă resturi puține, ca și unele de origine vegetală — ca orezul și făinoasele vor fi permise în cantități mici sau vor fi înlocuite cu altele, cu reziduuri abundente (fulgi de ovăz). Sînt permise alimente grase și grăsimi proaspete, care, prin acțiunea lor colekinetică, favorizează peristaltismul intestinal. Laptele va fi indicat dacă este tolerat, mai ales fermentat (lapte bătut, iaurt). Unele fructe ce conțin tanin (gutui, afine, coarne) vor fi evitate. Dulciurile vor fi permise (dulceață, miere, marmeladă, compot). Plinea va fi consumată rece, de preferință neagră sau integrală. Lichidele vor fi permise în cantitate mare. Băuturile reci și înghețata, de asemenea.

În dischezie, regimul va fi în general același ca în cazurile de constipație cronică necomplicată.

În constipația cronică dureroasă regimul alimentar este diferit și pînă la un punct opus celui din constipația necomplicată. Vor fi evitate alimentele de origine vegetală care lasă resturi multe, fructele crude și uscate, dulciurile concentrate, băuturile reci sau fermentate, carnea grasă, alimentele prăjite. Vor fi permise legumele ce conțin celuloză fină sub formă de piureuri, salată în cantitate mică, opărită, rareori crudă, sucuri proaspete de fructe, gelatină de fructe, compoturi îndulcite moderat, fructe coapte, fără coji sau sîmburi. Se vor prescrie carnea slabă, fiartă, tocată și fiartă sau friptă pe grătar, brînză proaspătă fără zer, cașul, *schweizer-ul*, orezul, grișul, pastele făinoase. Laptele va fi permis în unele cazuri în preparatele cu orez, griș sau făinoase. Grăsimile vor fi consumate proaspete și în cantitate mică; lichidele — după necesitate, evitîndu-se băuturile reci sau fermentate.

Medicația. În tratamentul constipației cronice se vor folosi cît mai puțin medicamentele.

În constipația cronică necomplicată se pot utiliza pentru scurtă durată, mai ales la începutul tratamentului, unele medicamente cu acțiune laxativă. Întrebuințarea lor sistematică duce la obișnuință și la iritația și inflamația intestinului. Astfel se administrează: sulfatul de sodiu și mai rar cel de magneziu, 5 g/100 ml apă, dimineața pe nemîncate sau cu o oră înaintea unei mese, oxidul de magneziu, 1—2 lingurițe seara la culcare, lactoza în doze apropiate — mai ales în asociere cu magnezia —, uleiul de parafină o lingură la culcare. Semințele de in — 1—2 lingurițe administrate mai ales dimineața — au un bun efect laxativ. Se mai pot folosi preparate de agar-agar sau similare (Galeorin). *Rhamnus frangula* (Crușin) este utilizat ca laxativ în infuzie (2—4 g coajă),

seara la culcare. Aceasta, ca și dehidrocolatul de sodiu sau fenoltaleina se pot lua fie pure, fie asociate cu altele (Colebil^R, Ciocolax^R, Laxatin^R, Carbocil^R). Amintim de asemenea Laxen^R (Fenisan^R), ceaiul laxativ (Plafar), Sintolax^R. Medicamentele cu acțiune antispastică sînt foarte utile în forma dureroasă a constipației cronice (papaverina, extractul și pulbera de beladonă, antispasticele de sinteză).

În dischezie sînt foarte utile supozitoarele de glicerină și microclismele uleioase (30 ml ulei), ce se păstrează peste noapte.

Apele minerale. O serie de ape minerale pot fi utilizate în tratamentul constipației (Vîlcele, Singeorz, Slănic-Moldova, Covasna, Călimănești). Rezultatele cele mai bune se obțin prin cura minerală în stațiune — atît prin acțiunea apei minerale, cît și a întregului complex al mediului.

RECTOCOLITA ULCEROHEMORAGICĂ

Această boală este produsă de inflamația nespecifică a mucoasei și submucoasei intestinului gros, limitată la un segment sau interesând totalitatea acestuia.

A fost etichetată sub diverse denumiri: „colită gravă“, „colită cryptogenetică“, „colită ulceroasă“, „colită hemoragică“, „rectosigmoidită ulceroasă“, „rectocolită ulcerohemoragică“.

Încadrarea ei nosologică nu este încă precizată, fiind considerată uneori ca boală, alteori ca sindrom.

Această boală apare ca idiopatică, nefiind cauzată de un agent special, identificat pînă în prezent (parazit, bacterie, virus). Ea are caracterul unei afecțiuni cronice, care evoluează în puseuri întretăiate de faze de remisiune.

Este răspîdită inegal pe tot globul. Apare mai frecvent și îmbracă un caracter deseori mai grav în unele țări (S.U.A., Anglia, Canada). La noi frecvența este mică, iar formele grave se întîlnesc foarte rar.

Sînt interesate toate grupele de vîrstă, apărînd mai des între 15 și 40 de ani. Sexele sînt egal atinse. Fre-

vența este mai mare în mediul urban, la persoane cu activitate intelectuală. Episoadele evolutive sînt mai frecvent întîlnite și mai grave primăvara și toamna.

Anatomie patologică. Macroscopic, intestinul apare, în raport cu vechimea bolii, progresiv mai redus în lungime. Fața externă apare intens congestionată, zona congestivă depășind ca extindere leziunile din interior. Pereții intestinului sînt îngroșați, ceea ce are ca urmare îngustarea lumenului. În mezocolon se pot observa adenopatii inflamatorii intense.

La examenul rectosigmoidoscopie frapează colorația roșie-violacee a mucoasei, care este edemațiată, lucioasă, fără desen vascular cu pliurile aproape dispărute și singerează ușor.

În stadiile incipiente se pot observa eroziuni, iar în cele avansate — mai ales după ce s-au produs suprainfecții —, ulcerații cu marginea dezlipită, de dimensiuni variate. Concomitent cu ulceratiile se notează prezența unor formațiuni polipoide, cunoscute sub denumirea de pseudopolipi (Wechselmann). Aceștia sînt alcătuiți de mucoasă normală sau ușor edemațiată, desprinsă de straturile profunde prin procesul

supurativ ce modifică peretele intestinului și îl scurtează.

Microscopic, primele leziuni se produc la nivelul mucoasei și submucoasei. În celulele epiteliului de suprafață apar vacuole situate între nucleu și membrana bazală. Capilarele sînt lezate și ele. Prin creșterea permeabilității acestora, apare edemul. Fragilitatea vaselor permite ruperea lor, ca și a arteriolelor, producîndu-se hemoragii. Sîngele revărsat ajută la detașarea epiteliului de membrana bazală. Se produc hemoragii și în lumenul intestinului. Apar infiltrate perivasculare: inițial formate din limfoplasmocite, ulterior sub influența infecției, din polinucleare. Se ivesc abcese la nivelul criptelor glandelor Lieberkühn ce se deschid în lumen, lăsînd în urma lor ulceratii. Mucoasa și submucoasa dobîndesc caracterele reacțiilor granulomatoase (dispariția criptelor glandulare, transformarea epiteliului columnar în epiteliu cubic, fibroză, telangiectazii). Cînd acest proces se generalizează, peretele intestinului se transformă într-un țesut fibros, iar mucoasa sănătoasă sau puțin modificată capătă aspectul pseudopolipoid. Se pot produce perforatii, cu toate consecințele lor.

În majoritatea cazurilor, leziunile descrise apar inițial la nivelul rectului, întinzîndu-se apoi și în restul intestinului gros, pînă la cec. Alteori, leziunile se pot localiza de la început în afara rectului (colită segmentară), rareori predomină la nivelul cecoascendentului, interesînd concomitent și ileonul (ileocolită). Sînt și cazuri în care leziunile sînt extinse de-a lungul întregului intestin gros (pancolită).

Etiopatogenie. În producerea rectocolitei ulcerohemoragice intervin factori multipli, în asocieri și proporții variate. La factorii inițiali se pot adăuga pe parcurs și alții care intervin în întreținerea și agravarea bolii. Unul dintre factori ar fi cel ereditar.

Se consideră că ar exista o predispoziție favorizantă pentru producerea tulburărilor imunitare, și nu directă pentru apariția rectocolitei. S-a incriminat de către unii existența unor factori predispozanți locali. Dar afectări anterioare ale intestinului (gastroenterite, constipație cronică, sindromul colonului iritabil etc.) nu au putut fi incriminate ca favorizînd apariția ulterioară a bolii.

Factorul nervos este foarte important. Apariția bolii, ca și repetarea puseurilor sînt declanșate de multe ori de stări de tensiune nervoasă (suprasolicitări, stresuri). Efectul favorabil al asocierii medicației sedative la celelalte mijloace de tratament confirmă importanța acestui factor în producerea modificărilor vasculare, motorii și secretorii la nivelul colonului.

Infecția bacteriană, considerată altădată ca factorul etiologic primar, ba chiar specific, declanșator, este aproape totdeauna secundară. Infecția întreține și agravează boala, intensificînd inflamația și provocînd complicații septice locale și generale.

În problema mecanismului de producere a rectocolitei ulcerohemoragice domină în prezent concepțiile alergică și autoimună.

Mecanismul alergic a fost sugerat de existența relativ frecventă la bolnavii cu rectocolită a unor manifestări alergice (urticarie, edem Quincke, eczemă, astm etc.). Experimental, s-a putut reproduce la iepure fenomenul Arthus prin injectare de ovalbumină în subseroasa colonului, după sensibilizare generală cu aceeași substanță. Tot astfel s-a reprodus fenomenul Sanarelli-Schwartzmann prin injectare de culturi bacteriene în submucoasa intestinului gros și apoi pe cale intravenoasă. Au apărut inconstant leziuni asemănătoare cu cele de la om, dar de durată foarte

scurtă. S-a căutat să se pună în evidență originea alimentară sau microbială a alergiei, dar fără rezultate nete. Ipoteza alergică nu poate fi susținută decât pentru originea unor puseuri din cursul bolii.

Teoria autoimună. În cursul rectocolitei ulcerohemoragice, s-a notat coexistența unor boli cu mecanism patogenic autoimun (eritem nodos, poliartrită reumatoidă, lupus eritematos diseminat, ciroze etc.). Existența mecanismului imun se sprijină pe prezența anticorpilor circulanți a căror origine nu a fost încă precis stabilită și pe afinitatea acestora față de mucoasa colonului. S-ar putea presupune existența unei reacții încrucișate între antigeni bacterieni și antigeni colici, autoimunizarea producându-se împotriva celulelor modificate de toxine sau de germenii. Factorul imun pare să se adauge în mod secundar, contribuind, ca și infecția, la întreținerea bolii.

Simptomatologie. Manifestările bolii variază în general cu localizarea și intensitatea procesului morbid. Un paralelism net între gradul leziunilor și severitatea bolii nu se poate afirma. Se pot întâlni cazuri la care leziunile sînt segmentare, în timp ce manifestările generale sînt foarte intense (febră, stare toxică, prostrație) și altele la care leziunile sînt întinse (pancolită), iar manifestările clinice discrete.

Ceea ce atrage atenția bolnavilor este, în primul rînd, eliminarea de sînge odată cu scaunul sau separat. Scaunele pot prezenta un aspect normal; uneori, poate exista chiar constipație. Interesarea părții terminale a intestinului gros se poate însoți de constipație, iar interesarea segmentelor superioare se însoțesc de diaree. Scaunele diareice conțin materii fecale amestecate cu secreții mucosanguinolente, iar numărul lor poate ajunge la 8—12 pe zi. Cu adăugarea

infecției, eliminările sînt formate mai puțin din materii fecale și mai mult sau exclusiv din secreții muco-sanguino-purulente, frecvența lor putînd depăși 15—20 pe zi. În aceste condiții se pierde cantități importante de apă, sînge, proteine și electroliți.

Deseori bolnavii acuză tenesme. Acestea sînt caracteristice pentru interesarea rectală. Ele constau în chemări imperioase la scaun ce provoacă bolnavilor scremete, fără eliminări sau cu eliminări minime de secreții mucosanguinolente sau purulente, adevărate „spute intestinale”.

Durerile abdominale sînt variabile. Uneori sînt discrete, resimțite de bolnav fie de-a lungul colonului descendent și sigmoid, fie la nivelul cecoascendentului. Alteori sînt foarte intense, difuze și provoacă bolnavului atitudini antalgice.

Febra traduce existența infecției supraadăugate. Ea poate fi de mică intensitate, alteori ridicată și eventual întretăiată de frisoane — manifestare a unei stări septice.

Starea generală este modificată variabil, în raport cu gradul de infecție, cu tulburările de malabsorbție și pierderile de lichid, sînge, proteine și electroliți. Bolnavii sînt palizi, debilitați, astenici, deprimați. Anemia este de tip hipocrom. Pot apărea edeme hipoproteinemice.

La tușeul rectal se poate constata prezența unui spasm al sfincterului anal. Hipotonia acestuia se întâlnește în stările foarte grave. Degetul explora-tor evidențiază sensibilitatea mucoasei rectale și poate aduce sînge, mucus sau puroi.

Examine de laborator. *Rectosigmoidoscopia* arată modificările ce au loc la nivelul rectului și părții inferioare a sigmoidului — de la cele mai ușoare, pînă la cele mai grave (vezi paragraful „Anatomie patologică”).

Irigoscopia evidențiază extinderea leziunilor. Ea trebuie făcută cu blindețe, fără pregătire cu laxative sau clisme, cu introducerea fără presiune a emulsiei baritate. Inițial, se constată o stare de hipotonie difuză a colonului, cu dispariția haustrelor, fără modificări de calibru sau de lungime. La insuflația de aer se constată păstrarea lizereului de siguranță. Când există ulceratii, se constată prezența de pete opace datorate fixării substanței de contrast pe acestea. Conturul intestinului devine neregulat, dințat, remarcându-se prezența unor mici spiculi îndreptați spre peretele intestinului. Pseudopolipii apar ca imagini lacunare, de dimensiuni mici, inegale, dispuse neregulat, predominând pe sigmoid și descendent. În faze mai avansate se remarcă reducerea cavității rectului și a lumenului colic, ca și scurtarea segmentelor colonului. Se pot semnală uneori leziuni și la nivelul ileonului, care devine hipoton și capătă aspect folicular.

Forme clinice. Boala prezintă aspecte clinice variate. Debutul clinic poate avea caracter acut, rareori supraacut. De multe ori începutul este insidios, cu instalare progresivă, ajungând la aspectul cronic de cele mai multe ori cu exacerbari și remisiuni, mai rar cu caracter de boală cronică continuă fără remisiuni. Se pot deosebi forme ușoare, mijlocii și grave.

În *forma ușoară* manifestările sînt mai ales de ordin local, fără răsunset sau cu răsunset discret asupra stării generale. Tușeul rectal poate da relații fără mare importanță.

Examenul rectosigmoidoscopic arată modificări minime, limitate la o porțiune a rectului sau a sigmoidului terminal: congestie, discret edem, fragilitate a mucoasei. Încetarea manifestărilor bolii poate surveni uneori spontan, dar nu echivalează totdeauna cu vindecarea. După o fază de remisiune, a cărei durată poate fi de cîteva

săptămîni sau luni, poate apărea un nou puseu, care poate fi mai sever decît primul sau chiar grav.

Forma mijlocie se caracterizează printr-o extindere mai mare a leziunilor, prin scaune diareice, dureri rectale și uneori tenesme. Pot apărea și dureri abdominale. La tușeul rectal se constată creșterea tonusului sfincterului anal, iar pe vîrful degetului se recoltează sînge, mucus și eventual puroi.

Rectosigmoidoscopia descoperă leziuni importante (pe lîngă congestie, edem accentuat, eroziuni, ulceratii, secreții muco-sanguino-purulente). Starea generală poate fi uneori bună, febra moderată, anemia discretă; alteori există manifestări generale mai severe (febră mare, stare toxică, anemie intensă). Se pot ivi complicații. Dispariția tulburărilor are loc după repaus și tratament de durată variabilă. Ameliorarea marchează trecerea spre faza de remisiune, în cursul căreia bolnavii se simt relativ bine, starea generală este bună, cu dispariția relativă a tulburărilor locale. La rectosigmoidoscopie, mucoasa păstrează aspectul granulat, friabilitatea — eventual prezintă cicatrice.

Endobiopsia pune în evidență persistența anomaliilor la nivelul corionului și vaselor. Remisiunea poate dura luni. Puseurile se pot repeta, pot apărea complicații care marchează trecerea spre forma gravă.

În *forma gravă* leziunile pot interesa colonul în întregime. Manifestările locale sînt accentuate, iar tulburările generale importante. Scaunele sînt foarte numeroase — peste 20 pe zi —, lichide, cu dureri rectale și tenesme. Febra este ridicată, de obicei cu frisoane. Se realizează o stare toxică (prin resorbția produșilor de supurație de la nivelul colonului), anemia este intensă (prin pierderile de sînge, pierderi de fier și dificultate de absorbție). Apar tulburări de malabsorbție, se

pierd lichide, proteine, electroliți (deshidratare, hiponatremie, hipopotasemie, hipercloremie relativă). Tabloul clinic se completează cu apariția tulburărilor cardiovasculare (artimii, hipotensiune arterială, colaps).

Rectosigmoidoscopia descoperă o mucoasă foarte friabilă, cu exsudat purulent, pseudopolipi, sîngerări, deformări ale peretelui rectosigmoidian.

Între formele grave se poate deosebi și „*forma fulminantă*”. Aceasta poate marca uneori debutul bolii, dar poate apărea în cursul oricărei forme clinice (ușoară, mijlocie, gravă).

Manifestările sînt maxime de la început. Abdomenul este destins. Prin percúție se poate pune în evidență dilatația excesivă a cadrului colic. Scaunele sînt foarte numeroase. Bolnavul elimină aproape continuu scaune lichide (incontinență anală). Se pot produce hemoragii masive.

Anemia este foarte accentuată. Febra are caracter septic. Starea generală se alterează repede. Tensiunea arterială se prăbușește. Bolnavul intră într-o stare de prostrație.

Examenul radiologic practicat pe gol pune în evidență dilatația enormă a colonului.

Irigoscopia nu este indicată, pentru că expune la accidente grave (perforația colonului, colaps circulator reflex). Evoluția este rapidă. Bolnavul poate ajunge la exitus, cu tot tratamentul medical aplicat. Salvarea poate veni prin *intervenția chirurgicală de urgență*, cît mai rapid după producerea dilatației colonului.

Complicații diverse pot apărea, conferind bolii un caracter de gravitate. În legătură cu prezența infecției, se pot produce abcese ale peretelui colic, perforații urmate de apariția unei peritonite acute generalizate sau circumscrise, abcese perianale, fistule, tromboflebite cu caracter migrator, de asemenea hemoragii masive. Dilatația acută a colonului este caracteris-

tică pentru forma „fulminantă” cu tablou de ileus dinamic. Sînt semnalate tulburări distrofice (edeme prin hipoproteinemie). Cancerul colonului apare pe statistici mai frecvent la bolnavii cu rectocolită ulcerohemoragică. Pseudopolipii nu par a juca vreun rol în localizarea pe colon, pentru că neoplasmul se localizează atît pe cec și ascendent, cît și pe transvers, mai puțin pe sigmoid și rect, unde pseudopolipii sînt mai frecvenți.

Uneori se asociază boli cu patogenie alergică (eritem nodos, eritem polimorf, corioretinită, iridociclită, artrite, spondilită) sau imună (ciroză, pancreatită cronică).

Diagnostic. Datele clinice și tușeul rectal pot permite un diagnostic de prezumție. Rectosigmoidoscopia permite afirmarea diagnosticului în marea majoritate a cazurilor. Irigoscopia precizează gradul de extindere a leziunilor.

În fazele de remisiune, cînd alte manifestări lipsesc, endobiopsia poate aduce proba diagnostică.

Diagnosticul diferențial. În cadrul acestuia se vor elimina alte afecțiuni cu manifestări asemănătoare. Cancerul rectal sau colic poate fi identificat prin tușeul rectal, rectosigmoidoscopie și irigoscopie. Rectocolitele specifice — ca dizenteria amibiană și bacilară — pot fi identificate prin prezența agentului patogen pe frotiuri colorate, în culturi și pe aspectul diferit al rectului și sigmoidului la explorarea cu rectosigmoidoscopul. Tuberculoza intestinală poate fi deosebită prin localizarea frecvent cecală și ileală la persoane cu tuberculoză pulmonară, de obicei activă. În forma hipertrofică se pot evidenția semne de obstrucție, în timp ce rectosigmoidoscopia nu arată leziuni. Dintre afecțiunile nespecifice, enterita regională (Crohn), cu extindere la colon, ar putea preta la confuzie cu o ileocolită ulcerohemoragică. În boala Crohn, atît colonul, cît

și ileonul prezintă la nivelul submucoasei un proces hiperplastic granulomatos, iar mucoasa nu apare friabilă; examenul radiologic descoperă interesarea pe primul plan a intestinului subțire terminal — care apare rigid, stenozat — și eventual prezența unor fistule interne.

Prognosticul este totdeauna rezervat în ce privește realizarea unei vindecări complete. În general, prognosticul *quo ad vitam* este relativ bun. Potrivit unor publicații, mortalitatea ar fi destul de ridicată (18%—40%). La primele puseuri este maximă. Odată cu cronicizarea bolii, mortalitatea scade sub 10%. În orice caz, la tineri prognosticul este mai grav. Prin posibilitățile actuale de diagnostic și de tratament, printre care și intervenția chirurgicală cu extirparea cât mai completă a colonului interesat, numărul cazurilor cu evoluție fatală a scăzut. Prin reducerea revenirii puseurilor de boală și prin prelungirea pe o durată de mai mulți ani a fazelor de remisiune, se pot realiza echivalențe ale vindecării.

Profilaxia privește nu boala, ci recidivele. Ea constă în înlăturarea factorilor declanșatori ai puseurilor: stări de tensiune nervoasă (suprasolicități, stresuri), alimentație nerațională, folosirea de alimente față de care pacientul este sensibilizat, unele traumatisme. S-a notat, de exemplu, rolul declanșator pe care o intervenție pentru extirparea hemoroizilor îl poate juca la pacienți purtători latent sau în remisiune de rectocolită ulcerohemoragică. Se impune ca în toate cazurile bolnavii să fie examinați amănunțit înainte de o asemenea intervenție.

Tratamentul este *medical* și *chirurgical*.

Repausul la pat se impune în timpul puseurilor. Pe măsura ameliorării, severitatea repausului se reduce, urmînd ca la reluarea activi-

tății bolnavul să-și asigure un program de viață, cu evitarea suprasolicităților și cu respectarea orelor de odihnă.

Bolnavul, ajutat de medic, își va crea o atmosferă de calm, evitînd stările conflictuale. Medicul va însufla bolnavului răbdare și încredere în vindecare.

Alimentația va fi rațională, în raport cu starea tubului digestiv și cu necesitățile. Uneori, la început, pentru cîteva zile, poate fi necesară alimentația parenterală. În general, se va institui un regim de cruțare a tubului digestiv și în special a intestinului. Mesele mici și repetate sînt mai bine tolerate. Se vor evita lichidele reci, sosurile, prăjelile, condimentele tari, cafeaua, băuturile alcoolice (interzise), ca și alimentele față de care există sensibilizare alergică. Laptele va fi admis după toleranță, mai ales cu orez, griș sau paste făinoase. În caz de intoleranță, laptele va fi exclus, ca și brînză, și va fi înlocuit cu supă de legume strecurată, cu adaos obișnuit de sare, îngroșată cu griș, orez, paste făinoase, găluște. Ceaiurile recomandate sînt cele de mentă, sunătoare, mușetel, fără zahăr sau puțin îndulcite. Progresiv se vor introduce piureuri de legume (dovlecei, morcovi) cu adaos de ulei sau unt proaspăt în timpul mesei; pîine albă, rece sau prăjită, biscuiți carne slabă fiartă și tocată. Compotul îndulcit moderat și fructele coapte sînt indicate cînd aspectul scaunului se normalizează.

Pe cît posibil, alimentația va fi suficientă și echilibrată, acoperind atît necesarul caloric, cît și aportul de principii alimentare, vitamine, săruri.

Fumatul va fi interzis.

În ce privește **medicația**, în lipsa unui factor etiologic cunoscut, se va recurge la tratamentul patogenie și simptomatice.

Un medicament eficient — apreciat în unanimitate de autori — este **salicilazosulfapiridina** (Salazopirin^R,

Azulfidin^R). Aceasta exercită o acțiune antiinflamatorie la nivelul țesutului conjunctiv și în același timp și una antibacteriană. Inițial, se recomandă 6 g *per os*/zi, timp de 3—6 săptămâni, apoi 1—3 g/zi, timp de câțiva ani (1—3) — fie continuu, fie discontinuu (o lună din patru). În general, medicamentul este bine tolerat.

Pentru acțiunea lor antiinflamatorie mai puternică, sînt folosiți și *corticosteroizii*. Aceștia nu se administrează la începutul tratamentului. Ei sînt indicați în formele grave sau rebele, cu hemoragii accentuate. Sînt contraindicați în cazurile cu ulceratii întinse, în perforatii, și în complicațiile septice, ca și la bolnavii cu denutriție și hipoproteinemie. Se poate începe cu *ACTH* în perfuzii intravenoase — 25 mg în soluție glucozată 5% — sau în injecții intramusculare, 50—100 mg/zi, timp de aproximativ 10 zile. Ulterior, se administrează *Prednison*, 60 — 80 mg/zi. După obținerea unei ameliorări, doza se reduce treptat, scăzîndu-se la fiecare 10—15 zile cîte 5—10 mg. Se pot face și microclisme cu *hidrocortizon* sau *hemisuccinat de hidrocortizon*, 50—100 mg/zi, în soluție salină fiziologică.

Medicația antiinfecțioasă cuprinde, în afară de Salazopirin, și alte sulfamide: *Sulfaguanidină*, *Ftalilsulfatiazol*, în doze de 3—6 g/zi, și antibiotice

(Penicilină, Streptomicină, Cloramfenicol).

Se recurge uneori la *terapia imunosupresivă*: Azathioprină (Imuran)—inițial, în doză de atac de 100 — 200 mg/zi și ulterior de 50—100 mg.

Se caută să se modifice reactivitatea organismului prin: *piretoterapie* (vacin T.A.B., Propidon, Polidin, lapte sterilizat).

Sedativele și tranchilizantele s-au arătat foarte utile, ca și unele *psihotrope* (Haloperidol, Triperidol).

Electrocoagularea prefrontală s-a dovedit eficace în combaterea hemoragiilor, dar nu a fost aplicată pe scară întinsă.

Refrigerația colică pare să fi dat rezultate încurajatoare.

Tratamentul simptomatic mai cuprinde o serie de mijloace: se urmărește restabilirea echilibrului hidro-electrolitic; se fac transfuzii pentru refacerea masei sanguine; se administrează preparate de fier; se combate carența proteinică și vitaminică; se administrează anabolizante; se folosesc antispastice, pansamente intestinale (săruri de bismut, mucilagii).

Tratamentul chirurgical este indicat în hemoragiile mari, ocluzie, perforație, peritonite, supurații, stenoze, cancerizare, megacolon toxic, puseuri prelungite. El constă în ileostomia de necesitate, urmată de colectomie.

MEGACOLONUL

Este caracterizat prin dilatarea accentuată a intestinului gros. Această dilatare poate fi uneori limitată la un segment, de cele mai multe ori colonul descendent și sigmoid, mai rar transversul sau colonul drept; alteori poate interesa colonul în întregime. Această dilatare se poate însoți variabil și de alungirea colonului (*megadolicocolon*).

Dimensiunile colonului dilatat pot ajunge enorme, atingând o circumferință de 50—80 cm, în loc de 14—15, și având o capacitate de 10—15 litri sau chiar mai mult. Peretele segmentului dilatat este îngroșat (2—3 cm grosime) prin hipertrofia stratului muscular. Haustrele și șanțurile dispar de multe ori. Mucoasa apare și ea îngroșată, reprezentând semne de inflamație (congestie și edem).

Megacolonul poate fi *congenital* sau *dobândit*.

MEGACOLONUL CONGENITAL (BOALA HIRSCHSPRUNG sau MEGACOLONUL AGANGLIONIC)

Este o afecțiune congenitală, uneori ereditară. Este produsă prin agenezia sau hipoplazia celulelor ganglionare pa-

rasimpatice din plexurile Auerbach și Meissner, ca și acalazia cardiei (megaeșofagul), având ca urmare lipsa de coordonare între mișcările peristaltice și tonusul sfincterian.

Se întâlnește mai frecvent la băieți decât la fete (3/1).

Tulburările apar de multe ori după naștere, de obicei însă după vârsta de 20—30 de ani, manifestându-se în special prin triada: constipație + meteorism + mărirea de volum a abdomenului.

Constipația este tenace, întreruptă la intervale variabile (zile, săptămâni) prin descărcări intestinale abundente.

Meteorismul este foarte accentuat și provoacă bolnavului dureri.

La inspecție se observă mărirea de volum a abdomenului și, uneori, mișcări ale peretelui datorate prezenței undelor peristaltice. De asemenea, se pot percepe zgomote hidroaerice. Se pot palpa, uneori, false tumori realizate de aglomerări de fecale în colon. La tușeu, rectul apare gol.

Simptomatologie. Bolnavii acuză deseori cefalee, se simt epuizați și indispuși. La copii, dezvoltarea întârzie.

Pe acest fond de suferințe pot apărea și alte tulburări, datorate complicațiilor.

Complicațiile întâlnite sînt: subocluzia, hemoragia intestinală și perforația. Ultimele două sînt secundare ulcerărilor ce pot apărea la nivelul colonului destins și inflammat.

Examene de laborator. La *recto-sigmoidoscopie* nu se constată modificări la nivelul rectului, nici al sigmoidului inferior. Partea superioară a sigmoidului apare însă foarte dilatată.

Irigoscopia pune în evidență la nivelul rectului și părții inferioare a sigmoidului o zonă îngustată, inertă, fără mișcări perceptibile. Substanța de contrast pătrunde cu ușurință în restul colonului, care apare foarte dilatată, plin cu materii și gaze. Cantitatea de emulsie baritată necesară explorării colonului este mare (cîteva litri). Eliminarea substanței de contrast se face apoi în cîteva zile.

Evoluția, în afara complicațiilor, este cronică. Mortalitatea variază între 6 și 9%.

Tratamentul constă, în primul rînd, în administrarea unui regim alimentar echilibrat, stimulant pentru evacuarea intestinului (bogat în reziduuri). În cazul existenței unei componente colitice secundare, se va recurge la o alimentație de cruțare. Pentru evacuarea intestinului se va folosi inițial extracția digitală — eventual clisme. Nu se vor administra purgative. Laxativele uleioase pot fi utile. Se va încerca stimularea parasimpaticului prin ezerină, prostigmină. Uneori, dau rezultate bune infiltrațiile paravertebrale cu novocaină. În cazurile severe, se va recurge la rezecția segmentului in-

testinal inert, aganglionic, situat sub porțiunea de intestin dilatată, cu păstrarea sfincterului anal și refacerea continuității intestinului gros.

MEGACOLONUL DOBÎNDIT

Megacolonul dobîndit poate fi secundar (simptomatic), cauzat de un obstacol mecanic (bride, tumori ale colonului sigmoid, dolico colon cu ansă lungă în stare de volvulus incomplet).

Simptomatologia este aceea a unei subocluzii.

Examenele clinice și radiologice permit stabilirea diagnosticului.

Tratamentul este numai *chirurgical*: înlăturarea obstacolului.

Alteori, megacolonul dobîndit poate îmbrăca aspectul de *tulburare idiopatică*, de ordin funcțional, fără cauză evidentă. Sindromul a fost întâlnit la bolnavi în carență tiaminică, la care s-a găsit concomitent pe lângă dilatația colonului, dilatația esofagului, eventual și a ureterelor; de asemenea, la bolnavi cu insuficiență tiroidiană sau poliomieliță.

Simptomatologia este similară celei din megacolonul congenital, cu deosebirea că la tușeu se găsește rectul plin, iar la irigoscopie nu se constată îngustarea sigmoidului inferior, ci numai dilatația și alungirea colonului, cu stază stercorală rectală și sigmoidiană.

Tratamentul cuprinde: regim alimentar cu alimente bogate în resturi celulozice, evitarea clismelor și a purgativelor, administrarea de laxative uleioase, vitamină B₁, în doze suficiente, și tranchilizante (Meproamat etc.).

DIVERTICULII INTESTINULUI

Sînt mici pungi rotunde sau ovalare formate din prelungiri ale peretelui intestinal, pediculate sau sesile, în comunicare cu lumenul acestuia. Diametrul lor variază de obicei între 1 și 4 cm, rareori fiind mai voluminoși.

Diverticulii se pot întîlni la orice nivel al tubului digestiv — de la faringe pînă la rect.

În cele ce urmează ne vom referi la diverticulii localizați pe duoden, jejunoleon, colon și rect. Ei sînt destul de des întîlniți la nivelul duodenului. Cei jejunalii sînt ceva mai frecvenți și de obicei multipli. La nivelul ileonului sînt rari. La acest nivel se întîlnesc însă diverticuli Meckel, cu semnificație diferită. Localizarea pe colon este mult mai des întîlnită decît aceea pe intestinul subțire. De obicei colonul stîng este sediul a numeroși diverticuli.

Diverticulii sînt *congenitali* sau *dobîndiți*.

DIVERTICULII CONGENITALI

Diverticulii congenitali se întîlnesc mai des la tineri. Ei sînt de obicei solitari. Pot fi situați pe orice punct

al circumferinței intestinului, peretele lor fiind alcătuit din cele trei tunici (mucoasa, stratul muscular și seroasa).

DIVERTICULII DOBÎNDIȚI

Rareori întîlniți la tineri, frecvența lor crește cu înaintarea în vîrstă. Ei sînt situați exclusiv pe marginea mezenterică a intestinului și de obicei sînt multipli. Peretele lor este format numai din două tunici (mucoasa și seroasa). Situarea lor pe marginea mezenterică sugerează modul lor de formare: mucoasa intestinală, sub acțiunea presiunii intraintestinale, herniază prin breșele stratului muscular situate la locul de pătrundere a vaselor nutritive. Cu înaintarea în vîrstă și cu îndurarea vaselor prin procesul de arterioscleroză, breșele se lărgesc și permit hernierea mucoasei intestinale.

Atîta vreme cît diverticulii nu suferă vreo transformare, prezența lor nu se trădează prin nici o tulburare. Existența diverticulilor este etichetată în această situație cu termenul de *diverticuloză*. Apariția tulburărilor are loc mai ales în urma inflamației diverticulilor, stare denumită *diverticulită*.

DIVERTICULII DUODENULUI

Pot fi situați pe oricare porțiune a duodenului, dar de elecție se dezvoltă pe porțiunea a II-a, pe partea internă a potcoavei duodenale, lângă locul de pătrundere a canalelor pancreatic și biliar principal în duoden. Diametrul lor este de aproximativ 1 cm și rareori sînt multipli.

La examenul radiologic se observă că ei se pot umple cu conținut duodenal, golindu-se cu relativă ușurință. La tubajul duodenal se pot extrage, uneori, particule alimentare nedigerate, care au fost reținute un timp variabil în asemenea diverticuli.

În majoritatea cazurilor ei sînt bine tolerați. Obstrucția gîtului diverticular conduce la realizarea diverticulitei acute ce poate cauza tulburări uneori foarte grave. Presiunea produsă de diverticuli obstruați, măriți de volum și inflamați, asupra canalelor pancreatice este urmată de pancreatită acută, iar asupra coledocului — de icter mecanic. Peretele diverticular se poate necroza și perfora, ceea ce are ca urmare apariția peritonitei acute sau a unei hemoragii masive.

Diagnosticul etiologic al unor asemenea complicații este uneori dificil înainte de intervenția chirurgicală.

DIVERTICULII JEJUNULUI

Sînt situați în majoritatea cazurilor la nivelul unghiului duodenojejunal și pe prima ansă jejunală. Au dimensiuni apropiate de ale celor duodenali și sînt de obicei multipli. În 25% din cazuri se asociază cu cei duodenali, iar în 40% cu cei situați pe colon. Prezența lor este bine tolerată multă vreme.

Inflamația consecutivă suprimării comunicării cavității diverticulare cu lumenul jejunal se poate manifesta în cazurile ușoare prin dureri la nivelul abdomenului superior. Tulburările de-

vin grave prin necrozarea peretelui diverticular. Se pot produce hemoragii variabile ca intensitate și perforații, cu realizarea peritonitei acute difuze sau circumscrie. În cazurile în care perforația nu s-a produs, prezența diverticulilor inflamați și extinderea procesului inflamator la peretele jejunului pot reduce suprafața absorbantă a acestui segment, avînd ca rezultat realizarea unui sindrom de malabsorbție. Diverticuli inflamați și transformați în adevărate pungi purulente în comunicare incompletă cu lumenul pot provoca — prin consumul de substanțe nutritive și vitamine de către flora microbiană a acestor pungi — tulburări asemănătoare celor ce caracterizează „sindromul de ansă oarbă“.

DIVERTICULUL MECKEL

Diverticulul Meckel rezultă din persistența unei porțiuni a canalului omfalomezenteric. Se întîlnește cam la 3% din copiii laparotomizați și la 2% din adulții autopsiați.

Este situat pe ileon, pe marginea opusă mezenterului, la distanța de 50—90 cm de valva ileocecală, și are o lungime de 10—20 cm, cu lărgime variabilă, comparabil cu un deget de mînușă. De cele mai multe ori diverticulul Meckel conține o mucoasă de structură identică cu cea a ileonului. Uneori, în această mucoasă există insule de mucoasă ectopică (gastrică, duodenală, pancreatică etc.). Parcela de mucoasă gastrică secretă pepsină și acid clorhidric și poate deveni sediul unui ulcer peptic.

Multă vreme diverticulul nu-și trădează prezența.

Tulburările apar mai ales la bărbați (3/1 față de femei), adolescenți sau copii. Diverticulul Meckel poate fi în primul rînd sursă de hemoragii. Sîngerarea provine de la un ulcer care

este situat la joncțiunea mucoasei ileale cu cea de tip gastric.

Clinic, în afară de semnele variabile produse de hemoragie, se poate constata prezența unei mase palpabile situate subombilical. Perforația liberă, cu realizarea unei peritonite acute generalizate, este rară: de obicei perforația este blocată prin procesele aderențiale consecutive puseurilor inflamatorii anterioare. În această situație, bolnavii pot acuza dureri cu caracter de crampe în partea inferioară a abdomenului, exagerate după mese. Uneori, pot apărea semne de iritație peritoneală asociate cu semne de obstrucție intestinală, instalată brusc sau progresiv, manifestarea unei invaginații, a unui volvulus, a unor aderențe, compresii sau stenoze.

Diagnosticul exact al cauzei tulburărilor este dificil. Explorarea radiologică este utilă. De cele mai multe ori *inflamația* diverticulului Meckel simulează apendicita. Adevărata natură a tulburărilor se stabilește la intervenție. *Tratamentul* este totdeauna chirurgical.

DIVERTICULII COLONULUI ȘI AI RECTULUI

Diverticuloza intestinului gros este mai frecventă decât cea a intestinului subțire. Se presupune că ea atinge cam 10% din persoanele cu vîrstă peste 50 de ani. În marea majoritate diverticuli sînt dobîndiți. Ei ocupă cu preponderență sigmoidul și de obicei sînt multipli. Sînt rari la nivelul colonului ascendent. Diverticuli cecului sînt și ei rari, de cele mai multe ori solitari. Concomitent cu localizarea pe colon sau pe rect pot exista diverticuli și pe stomac și intestinul subțire.

Diverticuloza intestinului gros poate rămîne multă vreme latentă. Uneori, în afara existenței unui proces inflamator, ea se poate manifesta prin

hemoragii, care pot fi foarte importante. Hemoragiile se produc prin ruperea rețelei de capilare și a arteriolelor rămase neprotejate în lumenul colonului, în urma deplasării diverticulilor pe lîngă vasele nutritive ale mucoasei și musculoasei. Ruperea are loc la persoane în vîrstă în urma traumatizării prin deplasarea aglomerărilor de fecale dure.

De regulă, tulburările apar în urma inflamației sacilor diverticulari. Procesul de diverticulită are loc în special la nivelul sigmoidului și reprezintă o varietate de sigmoidită. Germenii diverși din colon se fixează la nivelul unui diverticul sau al unei grupe de diverticuli, în urma astupării gîtului lor cu resturi alimentare nedigerabile sau nedigerate ce compromit irigarea peretelui diverticular. Dacă dopul obstruant este evacuat, procesul se rezolvă fără urmări. Dacă obstruarea gîtului diverticular persistă, reacția inflamatorie se întinde la peretele colonului, care, în primul rînd, se congestionează și se edemațiază. Ulterior, procesul inflamator cuprinde și alți diverticuli și zone de intestin și poate ajunge la seroasă, provocînd complicații (perforații cu invadarea altor organe: ovare, uter, vezică, cu formarea de abcese și fistule).

Clinic, *diverticulita colonului* stîng se manifestă prin dureri în abdomenul inferior stîng, accentuată prin defecație, prin semne de iritație peritoneală (contrac-tură musculară), greață, vărsături, febră și leucocitoză. Cu aceste caractere, boala realizează un sindrom de „apendicită la stînga”.

Diverticulita transversului este mai rară și prezintă semne apropiate.

Diverticulita cecală nu poate fi deosebită de apendicita veritabilă.

Diverticulita se însoțește de obicei de *constipație*. Alteori, scaunele sînt păstoase sau lichide.

Complicații. *Hemoragiile intestinale* se întîlnesc la 1 din 4 cazuri de diverticulită sigmoidiană. Acestea pot fi masive, punînd viața în pericol.

Cînd procesul inflamator se limitează, apare o masă abdominală dureroasă ce poate realiza obstrucția parțială a intestinului gros. Tabloul sugerează diagnosticul de carcinom rectosigmoidian, pe care rectosigmoidoscopia și irigoscopia îl pot infirma sau confirma.

În alte cazuri, sînt greu de diferențiat *perforația* unui viscer, pancreatita acută, infarctul intestinomezenteric, pileflebita acută.

Tratamentul puseului de diverticulită acută constă în: repaus la pat, aplicarea unei pungi cu gheață pe zona dureroasă, dietă lichidă, apoi semilichidă și ulterior de cruțare digestivă, antibiotice, sulfamide, medicamente cu acțiune de pansament, dezinfectante și antispastice.

Pericolul repetării puseurilor inflamatorii este apariția de fistule între diverticuli și organele vecine. De aceea este prudent ca, după stingerea primelor manifestări, să se intervină și să se extirpeze segmentul intestinal la nivelul căruia se găsesc formațiunile diverticulare infectate.

Complicațiile (hemoragia, obstrucția intestinală, perforația etc.) necesită rezolvare chirurgicală.

SINDROAME INTESTINALE DE ORIGINE ISCHEMICĂ

Reducerea circulației arteriale sau venoase la nivelul intestinului poate produce o serie de tulburări variate, în raport cu viteza de instalare a scăderii sau suprimării irigației, cu dimensiunile sectorului vascular interesat și cu capacitatea compensatoare a ramurilor colaterale.

Astfel de tulburări sînt rare. Ele apar în general la bolnavi cu boli vasculare, arteriale sau venoase, generalizate sau limitate.

Tulburările se manifestă mai frecvent cronic — atunci cînd irigarea este redusă moderat, sau acut — cînd aceasta este compromisă. Există și cazuri la care tulburările ischemice se pot instala torpid, eventual latent, putînd fi descoperite ocazional în cursul unor explorări.

ISCHEMIA INTESTINALĂ CRONICĂ

Sindromul realizat de ischemia intestinală cronică a purtat diferite denumiri: arterită mezenterică, claudicație intermitentă a intestinului, meiopragie intermitentă angiosclerotică, insuficiență progresivă a arterei mezenterice superioare.

Se întâlnește la persoane în vîrstă de peste 60 de ani, în majoritate (75%) bărbați, hipertensivi, arteriosclerotici, cu tulburări ischemice coronariene, cerebrale sau periferice. Ischemia intestinală apare ca fiind în esență produsă de localizarea pe vasele mezenterice a procesului de arterioscleroză. Manifestările localizării intestinale sînt mult mai rare decît ale celorlalte localizări.

Sediul obstacolului (stenoza) se găsește mai ales la nivelul porțiunii juxtaaortice a arterei mezenterice superioare. În general ramurile arterei sînt suple, fără depuneri ateromatoase.

Simptomatologie. Manifestările intestinale sînt mai ales de ordin funcțional. Simptomul cel mai important este *durerea*, localizată epigastric, dar cu iradieri în tot abdomenul și în torace, cu caracter paroxistic, apărînd la 15—30 de minute postprandial, cu durată de 1—3 ore, determinată la început de mesele copioase, ulterior de ingerarea de cantități mici de alimente. Ea poate deveni continuă, cu exacerbări postprandiale. Concomitent cu durerea, bolnavul poate acuza o senzație de *plenitudine*. În formele severe, bolnavul devine palid, acuză

amețeli, transpiră abundant, iar extremitățile se răcesc.

La examenul obiectiv, în afară de manifestările vasomotorii vizibile, se poate remarca un grad de meteorism. Auscultația abdomenului poate descoperi existența unui suflu sistolic periombilical. Zgomotele hidro-aerice intestinale devin rare sau dispar. Se pot produce eructații, mai ales la sfârșitul manifestărilor paroxistice.

Tabloul clinic se completează de multe ori cu manifestări de malabsorbție (diaree, steatoree).

De teama durerilor și a meteorismului postprandial, bolnavii își limitează aportul alimentar și se denutresc, iar pe de altă parte, prin tulburările de malabsorbție se realizează o stare de carență proteinică, vitaminică și minerală.

Examen de laborator. *Examenul radiologic* este util pentru că înlătură eventualitatea existenței bolii ulceroase, a unui cancer digestiv sau a altor tulburări.

Arteriografia selectivă poate evidenția existența unei stenoze la nivelul arterei mezenterice superioare și, eventual, a circulației colaterale.

Examenul de laborator sunt utile pentru confirmarea sau depistarea sindromului de malabsorbție și a stării de carență.

Tratamentul constă în evitarea emoțiilor, a frigului și umezelii, generatoare de tulburări circulatorii, suprimarea fumatului și a băuturilor alcoolice.

Regimul alimentar va fi de crutare, fără alimente bogate în celuloză și fără grăsimi, dar bogat în proteine, vitamine și săruri minerale. Repaus la pat, postprandial. Se vor administra vitamine, preparate de calciu și fermenți digestivi.

Medicația vasodilatatoare este utilă. Nitroglicerina calmează deseori durerile. Papaverina, administrată timp îndelungat, reduce frecvența apariției durerilor. Novocainizarea simpaticului lombar și a splanhni-

cului nu a dat rezultate constante. Intervenția chirurgicală (endarterectomie cu reimplantarea arterei mezen-terice superioare în aortă) este utilă la bolnavii fără alte tulburări severe concomitente.

COLITA ISCHEMICĂ

Sindrom mult mai rar semnalat, „colita ischemică” este realizată prin deficitul de irigare a colonului, localizat în zona unghiului splenic, care reprezintă locul de tranzit între teritoriul irigat de artera mezenterică superioară și cel dependent de artera mezen-terică inferioară. Zona ischemiată este circumscrisă la un segment limitat de colon.

Tulburarea este în general trecătoare prin faptul că leziunile sunt reversibile, ramura vasculară obliterată fiind de mică importanță, iar colateralele pot completa deficitul de irigație. Dacă ischemia interesează numai mucoasa, leziunile sunt mai discrete, iar la vindecare rămâne un grad de stenoză cicatriceală. Dacă tulburarea este datorită obstrucției unor ramuri mai importante, se realizează infarct intestinal. În cursul evoluției tulburărilor poate avea loc invazia bacteriană a zonei infarctate, se produce edem, apar hemoragii, perforații, peritonite.

Simptomatologia este cea a unei colite acute segmentare: dureri în jumătatea stângă a abdomenului, hemoragii intestinale variabile ca intensitate, diaree, eventual febră.

Examenul radiologic (irigoscopia) poate arăta rigiditatea peretelui colic, cu ștergerea haustrațiilor, neregularitatea conturului colonului, eventual defecte de umplere. Procesul poate retroceda, ajungându-se la vindecare. De multe ori însă se produc stenoze ce se manifestă prin tulburări de subocluzie.

Diagnosticul se poate susține pe existența unei afecțiuni vasculare difuze (arterioscleroză) și pe absența bolii

Crohn, a unui cancer intestinal sau a rectocolitei ulcerohemoragice.

Tratamentul, în stadiul acut, cuprinde antispastice, antibiotice, eventual anticoagulante, în afara măsurilor de ordin igienic și dietetic. În caz de perforație sau de infecție peritoneală, tratamentul este completat cu *intervenția chirurgicală*. Stenozele se rezolvă prin rezecție segmentară, cu refacerea continuității intestinului.

ISCHEMIA INTESTINALĂ ACUTĂ

Obstrucția bruscă a vaselor mezenterice are ca urmare, în marea majoritate a cazurilor, constituirea unui *infarct enteromezenteric*.

Obstrucția arterială este mai frecventă decât cea venoasă. Dar un infarct arterial se complică cu tromboză venoasă, și invers.

Obstrucția arterială se întâlnește cam în 60% din cazurile de infarct enteromezenteric și este localizată de cinci ori mai frecvent pe trunchiul principal decât pe ramurile mici. În majoritatea cazurilor cauza obstrucției este trombozarea arterelor mezenterice și reprezintă de obicei stadiul final al unui proces obstrucțional ateromatos progresiv sau rezultatul decompensării hemodinamice pe un vas strîmtat în prealabil. Decompensarea hemodinamică apare cînd tensiunea arterială scade după o intervenție chirurgicală, în stările cu hipovolemie, în insuficiența cardiacă, după traumatisme abdominale sau în urma distensiei marcate a intestinului, ca în ocluzii. Forme mai limitate de infarct, în focare multiple, se întâlnesc în boala Bûrger și în poliarterita nodoasă.

Infarctizarea prin tromboză venoasă (40% din cazuri) apare la bolnavi cu antecedente flebitice pelviene sau pe sistemul cav inferior. Infecții locale, peritoneale sau generale favorizează

apariția unei tromboze venoase mezenterice. Dintre intervențiile chirurgicale, splenectomia este urmată mai frecvent de apariția unei astfel de tromboze.

Infarctele prin embolie sînt mai puțin frecvente (37%) decât cele post-trombotice. Embolul este realizat mai ales de fragmente de cheaguri de sînge detașate de la nivelul atriului sau urechiușei stîngi sau de fragmente de fibrină de la nivelul focarelor inflamatorii endocarditice mitrale, ventriculare stîngi sau aortice.

Constituirea infarctului intestino-mezenteric are ca urmare distensia paralizantă a porțiunii respective de intestin, cu tulburări de permeabilitate, edem, hipersecreție de lichid spre lumen, iar în unele forme (mai ales venoase) producerea de ascită hemoragică. Prin peretele intestinal pot migra germenii care infectează peritoneul. Se produc tulburări ale echilibrului hidric (hipovolemie cu hemoconcentrație) și ionic (hiponatremie cu hiperpotasemie).

Simptomatologia infarctului enteromezenteric este alarmantă. Infarctul se instalează brusc, cu fenomene de abdomen acut. *Durerile abdominale* sînt extrem de violente. Ele se însoțesc de *tulburări de tranzit* (subocluzie): balonare, constipație, mai rar diaree cu scaune sanguinolente (de obicei după 12—24 de ore); *greața și vărsăturile* sînt variabile și pot fi alimentare, bilioase, sanguinolente. Cînd sînt fecaloide, indică un prognostic foarte grav. Foarte repede se instalează o stare de colaps.

Abdomenul apare meteorizat difuz, dureros la palpare, fără apărare musculară. Cînd aceasta este prezentă, constituie un important semn de peritonită. Uneori, se poate simți o împănare profundă (zona infarctizată). În infarctele cu revărsat peritoneal, meteorismul inițial este urmat de apariția unei matități în părțile declive.

Evoluția este severă. Rareori există forme mai puțin grave, care pot ajunge la vindecare. În aceste cazuri apar ulterior semne și tulburări datorate unui proces de stenoza intestinală. În cazurile la care predomină elementul septic, apar semne de enterocolită acută infecțioasă (diaree, febră etc.). Alteori, ocluzia intestinală evoluează în sensul agravării progresive, cu apariția peritonitei și a unei stări grave de colaps.

Diagnosticul de infarct intestino-mezenteric prezintă dificultăți greu de interpretat. El poate fi bănuit în cadrul diagnosticului de „abdomen acut”. Este foarte important ca diagnosticul să fie precizat cât mai precoce, spre a nu fi depășită faza utilă pentru intervenție chirurgicală. Existența terenului patologic ateromatos, arteritic, flebitic, emboligen constituie în multe cazuri o indicație utilă. Uneori, se pot descoperi în antecedentele bolnavului existența unor manifestări intestinale de tipul celor ischemice. Datele clinice sînt importante. Existența episodului acut dureros abdominal urmat de instalarea unei stări de pareză intestinală, meteorismul abdominal, lipsa apărării musculare și rareori eliminarea unui scaun sanguinolent pot ajuta stabilirea unui diagnostic mai precis. Palparea unei formațiuni păstoase abdominale poate fi, în completare, decisivă pentru indicația unei intervenții.

Diagnosticul diferențial trebuie să constate absența semnelor distinctive ale unui infarct miocardic sau ale unei pancreatite acute. Examenul radiologic efectuat „pe gol” furnizează date tardive. El poate arăta în 50 % din cazuri prezența unor imagini hidroaerice, imobilitatea anselor intestinale, eventual îngroșarea pereților segmentului intestinal afectat. Pentru a nu se temporiza prea mult, în caz de dubiu se va interveni, urmînd ca precizarea diagnosticului să se facă intraoperator.

Tratamentul este chirurgical. Se va face reanimarea necesară, pre-, intra- și postoperatorie, se vor administra anticoagulante, antibiotice. Intervenția constă în rezecția segmentului enteromezenteric infarctizat, cu refacerea continuității intestinului.

Prognosticul obstrucțiilor vasculare enteromezenterice rămîne sumbru. Mortalitatea atinge la cazurile operate în primele 24 de ore 60 %, iar la cele operate după acest interval 95 %.

„ENTEROPATIA HEMORAGICĂ”, SAU „NECROZA HEMORAGICĂ ACUTĂ A TRACTULUI GASTROINTESTINAL”, SAU „ENTEROCOLITA HEMORAGICĂ TERMINALĂ”

Aceste denumiri — care se folosesc după preferință — desemnează un sindrom izolat mai de curînd, caracterizat prin manifestări clinice asemănătoare, dar nu identice, cu cele ale infarctului intestino-mezenteric.

Leziunile sînt caracterizate prin apariția unor zone de necroză cu hemoragii pe unul sau mai multe segmente ale tubului digestiv (ileon, jejun, colon, stomac, rect), la care se pot asocia și leziuni hemoragice ale pancreasului. Nu se găsesc obstrucții vasculare, embolice sau trombotice vizibile.

Acest sindrom a fost semnalat la bolnavi în general cu vîrstă avansată, mai rar la adulți, aterosclerotici, cu infarct miocardic, în insuficiență cardiacă gravă cu stare de șoc și la cei la care se pot descoperi tulburări ale procesului de coagulare (coagulopatie de consum).

Simptomatologie. Manifestările clinice constau în: dureri abdominale violente, hemoragii digestive, mai frecvent scaune sanguinolente, mai rar hematemeză, eventual sindrom infecțios, stare gravă de șoc.

Prognostic. Sfîrșitul letal survine într-un răstimp care variază de la cîteva ore pînă la 2—3 zile după debutul manifestărilor.

TUMORILE INTESTINULUI

Formațiunile tumorale ale intestinului variază atât ca structură, cât și ca predominanță a localizării pe diferitele segmente.

În general, tumorile intestinului gros sînt mai frecvente decît cele ale intestinului subțire.

Tumorile benigne interesează aproximativ în mod egal intestinul subțire și intestinul gros. Tumorile maligne sînt mult mai frecvent localizate pe intestinul gros.

TUMORILE INTESTINULUI SUBȚIRE

Tumorile intestinului subțire sînt rare. Ele reprezintă 1% din totalitatea tumorilor tubului digestiv și interesează mai ales duodenul și ileonul.

TUMORILE BENIGNE

Anatomie patologică. Din punct de vedere anatomohistologic, se pot întîlni:

Adenoame benigne (papiloame sau polipi adenomatoși). Acești polipi realizează tumori

de dimensiuni mici, cu diametrul de 0,1—3 cm, sesile sau pediculate. Se localizează de predilecție pe ileon, eventual pe duoden, excepțional pe jejun. Aceste tumori provin din epitelul glandelor Lieberkühn. La nivelul duodenului pot avea structură bruneriană. Apar fie ca elemente izolate (polipi solitari), fie în număr mare, răspîndiți pe tot intestinul (polipoză), — atât pe cel subțire, cât și pe cel gros. Polipii și polipoza se întîlnesc la orice vîrstă. Deseori polipoza are un caracter ereditar și arată un potențial evolutiv malign.

Mioame (leiomiome). Se depistează de preferință la bărbați și se localizează mai ales pe ileon.

În afară de aceste două varietăți, se mai pot întîlni: *lipoame, fibroame, fibromiome, mixoame, hemangioame, limfagioame, neurofibroame, neurinoame.*

Simptomatologie. Tulburările produse de tumorile benigne sînt discrete. Ele își trădează prezența prin semne de împrumut, dar mai ales prin complicații.

Durerile, în fosa iliacă dreaptă, intermitente sau continue, apar mai

ales cînd se produc procese inflamatorii sau ulcerații.

Obstrucția intestinală se manifestă fie repetat prin semne de subocluzie, fie, mai rar, prin semne de ocluzie completă, care se produce de obicei brusc (obstrucție prin tumoare, invaginație intestinală sau volvulus).

Hemoragia intestinală se întîlnește în cazurile de necroză parțială sau totală a tumorii. Dintre toate formele de tumori benigne, miomul sîngerează cel mai frecvent. În majoritatea cazurilor hemoragia este de mică importanță, dar se repetă. Mult mai rar se produce hemoragie cataclismică.

Perforația intestinală este excepțională.

Diagnosticul poate fi bănuit în prezența simptomatologiei de împrumut sau a complicațiilor semnalate. Existența unei lentiginoze periorificiale faciale, cu pigmentarea melaninică a pielii în jurul gurii și nasului, indică în unele cazuri existența unei polipoze intestinale (sindrom Peutz-Jeghers). Examenul radiologic poate pune uneori în evidență modificări semnificative la nivelul intestinului. În cazul descoperirii pe cale radiologică, prin rectosigmoidoscopie sau chiar numai prin tușeu rectal a unei polipoze rectosigmoidiene, se va persevera pentru depistarea unei eventuale polipoze și la nivelul intestinului subțire.

Diagnosticul de certitudine nu se poate afirma decît la intervenție. Cu această ocazie se pot stabili structura tumorii și eventuala ei degenerare neoplazică.

Tratamentul este numai chirurgical, fiind adaptat particularităților fiecărui caz. În prezența unui polip solitar se va efectua excizia elipsoidală a segmentului intestinal respectiv. În polipoza difuză se recomandă extirparea în întregime a colonului și rectului, din cauza potențialului ridicat de malignizare.

TUMORILE MALIGNE

Cancerul intestinului subțire se întîlnește foarte rar față de cel al intestinului gros. Apare după vîrsta de 40 de ani și interesează de 2—3 ori mai mult sexul masculin.

Localizarea pe prima porțiune a duodenului este excepțională, pînă de curînd semnalîndu-se în literatura medicală doar 14 asemenea localizări. Localizarea duodenală cea mai frecventă interesează porțiunea a doua, mai ales în jurul ampulei Vater. Localizarea pe ileon este mai frecventă decît cea duodenală.

Ca structură anatomică, cancerul intestinului subțire poate avea origine epitelială sau glandulară (epiteliom, adenocarcinom), — cu potențial metastatic pe intestin, colon sau ficat — sau origine conjunctivă (leiosarcom, leiomiosarcom), rareori limfatică (limfosarcom, cu metastaze în căile limfatice și ganglionii mezenterici). Sarcomul se întîlnește foarte rar (1 caz la 100 de cancere). O formă deosebită o formează carcinoidul (tumorile argentafine — argentafinoamele).

Simptomatologie. Multă vreme nu se produc tulburări. Abia tardiv se întîlnesc modificări ale stării generale (stare toxică, anemie, febră, scădere ponderală) și eventual se poate constata existența unei mase tumorale palpabile. Complicațiile pot constitui modalitatea de exteriorizare a bolii.

În orice localizare se pot întîlni *modificări ale tranzitului intestinal*. Cea mai frecventă este obstrucția. Aceasta poate fi incompletă, cu crize subocluzive repetate (*sindrom Kōnig*) sau cu instalare bruscă. Altă tulburare de tranzit, mai rară, este diareea, aceasta fiind caracteristică pentru localizarea pe ileonul terminal.

Localizarea pe prima porțiune a duodenului se manifestă cu semnele și simptomele stenozei pilorice. În cazul localizării subvateriene, bolnavul are vărsături bilioase și sanguinolente;

lichidul duodenal poate conține celule neoplazice.

Obstrucția căii biliare principale poate fi realizată în cazul localizării duodenale periampulare.

Hemoragiile sînt de obicei mici, oculte, persistente. Ele produc o stare de anemie rezistentă la tratament. Hemoragiile mari se pot manifesta mai rar ca hematemeză (localizare duodenală), mai des ca melenă (oricare localizare).

Perforația este rară. Ea apare cu ocazia extinderii procesului neoplazic, apariției necrozelor sau ulcerățiilor tumorale.

Explorarea radiologică pune în evidență existența unei zone rigide pe o latură a peretelui intestinal, o imagine lacunară sau o stenoză, cu dilatația segmentului supraiacent.

Diagnosticul — ușor în stadiile avansate, dar tardiv ca valoare terapeutică — trebuie făcut cît mai precoce posibil. Orice persoană, mai ales la o vîrstă avansată, care prezintă tulburări generale și digestive neclare, va trebui examinată minuțios (clinic, radiologic digestiv, tubaj gastric și duodenal, eventual jejunal, cu cercetarea citologiei lichidelor respective, examenul materiilor fecale, endobiopsie gastrică, duodenală, jejunală etc.). Diagnosticul de certitudine se stabilește de multe ori abia intraoperator.

Examenul histologic al piesei extirpate precizează structura tumorii.

Prognosticul este totdeauna sever.

Tratamentul este numai chirurgical.

TUMORILE CARCINOIDE (ARGENTAFINOAME, TUMORI ARGENTAFINE)

Aceste tumori sînt epiteliome cu caractere histologice speciale. Au fost denumite carcinoide, spre a fi deosebite de carcinoame. Ele se dezvoltă prin hiperplazia celulelor argentafine, descrise de Kultschitzki în 1897 și

care se găsesc presărate pe toată întinderea mucoasei tubului digestiv. Deși sînt cunoscute de multă vreme, originea acestor tumori și fiziopatologia tulburărilor ce apar în cursul dezvoltării lor au fost lămurite abia recent, în cursul ultimelor două decenii. Carcinoidele evoluează multă vreme latent. Numai după apariția metastazelor, foarte voluminoase, apar tulburări caracteristice reunite sub denumirea de „sindrom carcinoid“.

Anatomie patologică. Tumoarea primară are sediul pe traiectul tubului digestiv (foarte frecvent pe ileon sau apendice, foarte rar pe stomac, rect etc.), este de dimensiuni mici, apărînd ca un nodul alb-cenușiu sau gălbui, situat în submucoasă. Metastazele, care apar de preferință în ficat și mai rar în ganglionii limfatici, ating uneori dimensiuni enorme.

Histologic, atît tumoarea primară, cît și metastazele sînt alcătuite în special din conglomerate de celule ce conțin granulații colorabile cu săruri de argint. Aceste celule, ca și celulele Kultschitzki, elaborează o amină biogenă: enteramina, 5-hidroxitriptamina sau serotonina.

Simptomatologie. Tumoarea primară este de dimensiuni mici și se dezvoltă foarte lent. De obicei nu produce tulburări și rareori poate fi identificată. Abia după o evoluție de 5—10—15 ani, cînd apar metastaze mai ales la nivelul ficatului sau în ganglionii limfatici, se produc tulburări caracteristice: sindromul carcinoid sau sindromul de hiperserotoninemie. În cadrul acestuia apar, progresiv, tulburări vasculocutanate, respiratorii, digestive și cardiace.

Tulburările vasculocutanate se caracterizează prin bruscetea producerii lor: bolnavul acuză la nivelul pielii, mai ales al feței, o senzație de căldură și tensiune, concomitent cu apăsare toracică, greață și senzație de slăbiciune generală, uneori pierderea cuno-

știnței. Fața este de culoare roșie-aprinsă. Roșeața cuprinde progresiv trunchiul, abdomenul și membrele. Pe fondul roșu se dezvoltă placarde violete. Pulsul se accelerează, tensiunea arterială scade.

Crizele vasculocutanate durează de la câteva minute la o jumătate de oră și se pot repeta de 8—10—20 de ori în 24 de ore, zilnic sau la câteva zile.

Aceste manifestări cutanate se însoțesc sau alternează cu *manifestările intestinale* — colici sau diaree (4—20 de scaune pe zi) — sau cu crize brutale de *dispnee* de tip astmatiform.

Într-un stadiu mai avansat, pielea este permanent colorată în roșu-violet, iar pe anumite porțiuni (nas, obraz) apar telangiectazii. Degetele sînt cianotice și pot deveni hipocratice. Mucoasa bucală și limba sînt cianotice.

După cîtiva ani de la debutul manifestărilor vasculocutanate, apar semnele fizice ale unei *cardiopatii de tip special*: suflu sistolic de stenoză a arterei pulmonare și suflu sistolic de insuficiență tricuspidiană.

Fiziopatologia sindromului carcinoid este lămurită de curînd. Tulburările sînt produse de elaborarea, în cantități masive, de serotonină sau de precursorii acesteia de către masele voluminoase ale metastazelor și mai puțin de tumoarea primară.

În mod normal, cam 1% din triptofanul alimentar este folosit pentru biosinteza serotoninei, prin decarboxilarea 5-hidroxitriptofanului. Restul este folosit mai ales pentru sinteza acidului nicotinic și a proteinelor. Cea mai mare cantitate de serotonină se găsește la nivelul tubului digestiv, fiind elaborată de celulele argentafine. Creierul, deși nu conține asemenea celule, este relativ bogat în serotonină. Serotonina ar juca un rol în desfășurarea normală a unor procese la nivelul acestuia. În sînge, serotonina apare mai ales fixată de trombocite. Un mililitru de plasmă conține cam 0,02 μ g, iar un mililitru de sînge (cu trombocite) conține 0,1—0,6 μ g serotonină. Serotonina este degradată de către monoaminoxidază în acid 5-hidroxiindolacetic, mai ales la nivelul plămînului.

Acidul 5-hidroxiindolacetic este inactiv și se elimină prin urină în cantitate de 2—10 mg/24 de ore.

Patologic, în carcinoidoză, mai ales după apariția metastazelor, cam 60% din triptofanul alimentar este utilizat pentru sinteza serotoninei. Un gram de țesut tumoral carcinoid conține 1—3 mg serotonină. Unele tumori secretă serotonină în stadiul precursor de 5-hidroxitriptofan. În sînge se găsesc concentrații foarte mari de serotonină (de zeci de ori superioare față de normal). Prin urină se elimină acid 5-hidroxiindolacetic în cantitate de 50—100 mg/24 de ore.

Manifestările vasculocutanate, digestive și respiratorii sînt datorate acțiunii exercitate de serotonină asupra fibrelor musculare netede ale vaselor, tractului digestiv și bronhiilor. Leziunile cordului drept se datoresc stării de hipertensiune permanentă în mica circulație ce determină în cele din urmă fibrozarea valvelor arterei pulmonare, ale tricuspidei, ca și a endocardului ventricular drept.

Diagnosticul este greu de formulat numai pe baza datelor clinice. Poate fi bănuit în prezența tulburărilor vasculocutanate, digestive, pulmonare la un bolnav la care clinic și/sau radiologic se găsesc semnele unei tumori la nivelul intestinului subțire sau al apendicelui, uneori hepatomegalie sau prezența de mase ganglionare abdominale. Afirmarea diagnosticului de carcinoidoză o poate face numai constatarea unei concentrații mari de serotonină în sînge sau prezența în urină a acidului 5-hidroxiindolacetic în cantități mari.

Evoluția tumorilor carcinoide este foarte îndelungată, ceea ce constituie pînă la un punct un caracter de benignitate relativă. Ele își păstrează însă caracterele de malignitate, atît prin riscurile la care expun (sindrom ocluziv, hemoragii, perforații intestinale) cît și prin sindromul carcinoid.

Tratament. Extirparea tumorii primare, chiar cînd există metastaze, este utilă și va fi făcută cît mai precoce. Se recomandă extirparea și a metastazelor accesibile, în scopul diminuării cantității de masă tumorală secretantă. Roentgenterapia și tratamentul cu radioizotopi nu au dat rezultatele așteptate. În toate cazurile se va recurge la tratamentul medical. Acesta va precede și va urma intervenția chirurgicală.

Nu se cunoaște pînă în prezent un mijloc eficace pentru combaterea tulburărilor induse de serotonină și precursorii ei. Administrarea acidului nicotinic este utilă pentru fenomenele de carență în această vitamină. Alfa-metildopa (Aldomet) este recomandată pentru inhibiția decarboxilării hidroxitriptofanului — proces biochimic generator de serotonină. Administrarea de extracte de *Rauwolfia serpentina* scade producerea de serotonină. Hidroxietilpalmitamida are o acțiune antiserotoninică. Cel mai bun antagonist al serotoninei s-a dovedit însă preparatul U.M.L. 491 (Methysergid sau Déséryl). Efectele salutare ale unei asemenea medicații sînt însă umbrite de reacțiile adverse, care pot fi foarte severe (fibroză retroperitoneală).

TUMORILE INTESTINULUI GROS

Tumorile intestinului gros au o frecvență diferită de cea a tumorilor intestinului subțire. Faza de latență a evoluției lor este mai scurtă, iar punerea lor în evidență este înlesnită de posibilitatea unei explorări radiologice mai complete (irigoscopie) și, uneori, de avantajele explorării clinice directe (tușeu rectal, rectosigmoidoscopie).

TUMORILE BENIGNE

În raport cu structura lor, pot fi deosebite.

Adenoamele (polipii), care apar uneori ca polipi solitari (60%) alteori în număr mare, realizînd o stare de polipoză difuză, care poate interesa intestinul gros în întregime. În alte cazuri polipoza este generalizată, interesînd și intestinul subțire. Este vorba de polipoza difuză ereditară sau familială.

Polipul solitar variază ca mărime de la dimensiuni foarte mici, abia vizibile, pînă la aceea a unei nuci. În cazul polipozei difuze, dimensiunile elementelor sînt medii. Polipii pot fi sesili sau pediculați. În general mucoasa intestinală are aspect normal, uneori este congestionată, inflamată sau ulcerată. La examenul microscopic, polipii apar ca alcătuiți dintr-un ax conjunctivovascular acoperit de epiteliu. Polipoza difuză familială are un potențial evolutiv de malignizare deosebit.

Lipoamele, mioamele, fibroamele, neurofibroamele ș.a. Acestea sînt foarte rare.

Simptomatologie. Dintre toate formațiunile tumorale benigne ale intestinului gros, polipii sînt în general aceia care produc tulburări, legate de dimensiunea, numărul și localizarea lor. În unele cazuri simptomatologia este cea a unei așa-zise colite, cu diaree cronică și cu scaune patologice (ce conțin mucus și sînge).

Complicații. Prezența polipilor, ca și a celorlalte tumori benigne se poate exterioriza prin apariția complicațiilor: *obstrucție*, prin tumoare, mai rar prin invaginație sau volvulus, *hemoragie*, mai frecvent de intensitate medie, rareori masivă, *ulcerații, perforații*. Polipoza difuză generează o stare de inflamație ce poate produce ulcerații.

Degenerarea malignă este complicația cea mai gravă.

Diagnostic. Pe baza datelor clinice nu se poate afirma existența unei tumori sau a polipozei. Diagnosticul este înlesnit de tușeul rectal, recto-sigmoidoscopie și examenul radiologic. Biopsia și examenul histologic pot preciza benignitatea tumorii, varietația ei, precum și eventualitatea malignizării ei.

Tratamentul variază în raport cu întinderea leziunilor și cu intensitatea tulburărilor. Cazurile care evoluează fără suferințe importante, ca o colită cronică, beneficiază de prescripții dietetice și de administrarea pansamentelor intestinale. În cazurile cu hemoragii, se pot exciza polipii pe cale rectală sau după laparotomie cu rezecție intestinală limitată. În formele extinse, se va recurge la ileostomie simplă sau asociată cu colectomia. Când s-a produs degenerescența neoplazică, rezecția va fi foarte largă.

TUMORILE MALIGNNE

Dintre tumorile maligne ale intestinului gros cel mai frecvent este *cancerul* (peste 95%). Sarcomul (leiiosarcomul, leiomiosarcomul, fibrosarcomul, limfosarcomul) și tumorile carcinoide se întâlnesc foarte rar.

Cancerul intestinului gros reprezintă cam 15% din totalul cancerelor și ocupă locul al III-lea sau al IV-lea, imediat după cancerul gastric.

Frecvența maximă se întâlnește după vârsta de 40 de ani, în deceniile V—VII de viață. Este mai frecvent la bărbați.

Polipoza difuză intestinală și colita ulceroasă sînt considerate ca stări precanceroase. Constipația cronică obișnuită, parazitozele intestinale și diverticuloza *nu* constituie stări precanceroase, așa cum s-a susținut mai demult.

În ceea ce privește frecvența afectării diverselor segmente ale intes-

nului gros, se constată o mare preponderență a localizării pe rect și sigmoid. O statistică recentă pe 2 520 de cazuri arată astfel: 15% localizări pe colonul drept (cec, ascendent, unghiul hepatic și jumătatea dreaptă a colonului transvers), 10% pe colonul stîng (colon transvers distal, unghiul colic stîng, colon descendent), 17% pe sigmoid și 58% pe rect. Interesarea rectosigmoidiană atinge deci 75% din totalul localizărilor pe intestinul gros.

De obicei cancerul este unic, dar pot exista și cancere multifocale.

CANCERUL COLONULUI ȘI AL SIGMOIDULUI

Anatomie patologică. Macroscopic, cancerul colonului și sigmoidului poate realiza, în raport cu direcția de dezvoltare și de extindere, două aspecte:

— în prima eventualitate, dezvoltarea se face spre lumenul intestinal, cu realizarea unor tumori neinfiltrante, fongoase, vegetante, papilomatoase, de consistență moale. Aceste tumori sînt rareori obstructive și se întâlnesc mai ales pe jumătatea dreaptă a colonului;

— al doilea aspect este caracterizat prin dezvoltarea circulară în grosimea peretelui intestinal, realizînd tumori cu suprafața relativ netedă, infiltrante, de consistență dură, schiroase. Aceste tumori au de obicei o evoluție stenozantă și se întâlnesc mai ales pe jumătatea stîngă a colonului (descendent și sigmoid). Microscopic, în marea majoritate a cazurilor este vorba de adenocarcinoame, cu structură glandulară sau epitelială. Mai rar, în formele mai puțin diferențiate, celulele atipice sînt dispuse „în coloane” sau „în cuiburi”. Celulele tumorilor de consistență moale, encefaloide, secretă mucus. Tumorile dure,

Scune Dg Complicatii

schiroase conțin un procent important de țesut conjunctiv.

Simptomatologie. Într-un prim stadiu, nedeterminat ca durată, boala evoluează fără simptome. Într-un al doilea stadiu, aproximativ în 9—12 luni, se pot întâlni tulburări vagi, ne-caracteristice (jenă abdominală, mai ales difuză, uneori constipație, alte-ori diaree — sau și una, și alta, alter-nativ). Ulterior, se constată tulburări datorate modificărilor de tranzit, com-plicațiilor și progresiunii procesului neoplazic (diaree, constipație prin ob-strucție progresivă, subocluzie, une-ori ocluzie bruscă, hemoragii cu anemie de diferite grade, ulceratii ce se infectează și produc febră, tulbu-rări de vecinătate sau la distanță da-torite progresiunii neoplasmului — a-denopatii, metastaze). Tardiv, se în-țilnesc simptome și semne generale: debilitate, slăbire, tulburări digestive (greață, vărsături), pierdere ponderală, anemie prin mecanism toxic (anemie normocromă) sau prin pierderi repe-tate de sânge (anemie hipocromă). Pierderile de sânge sînt de obicei mici, manifestate prin hemoragii oculte. He-moragii mai importante, chiar ma-sive, se întilnesc rar. Palparea tumorii este tardivă.

Examenale curente de laborator a-rată, în afară de anemie, creșterea vitezei de sedimentare a hematiilor, leucocitoză cu polinucleoză etc. Anu-mite simptome și semne pot fi pînă la un punct elocvente pentru localizarea pe partea dreaptă sau pe partea stîngă a colonului.

Pentru cancerul jumătății drepte a colonului, în special pentru cec și ascendent, pledează: diareea simplă sau alternată cu constipația, vărsă-turile, febra, anemia pronunțată, du-rerile variabile ca intensitate, exis-tența unei tumori palpabile (tardiv). Pentru cancerul jumătății stîngi a colonului (descendent și sigmoid) sînt indicatoare: distensia abdominală,

constipația — uneori alternată cu dia-ree — durerile la palpare, prezența mai precoce a unei tumori mobile la înce-put, uneori o stare de constipație ce se poate transforma în obstrucție com-pletă. Rareori un sindrom obstructiv instalat brusc poate fi prima manifes-tare a bolii. În scaun se găsesc tardiv mucus și sânge.

Diagnosticul pozitiv în primele sta-dii de dezvoltare este foarte dificil. Asocierea unor tulburări dispeptice vagi cu o stare de anemie hipocromă și cu prezența de mucus și sânge în scaun la o persoană mai în vîrstă, poa-te sugera existența unui cancer diges-tiv și mai ales de colon. În această situație se impun efectuarea unui examen clinic minuțios, explorarea radiologică ascendentă (irigoscopie), hemograma.

Examenul radiologic poa-te pune în evidență, după umplere, insuflație de aer după evacuarea sub-stanței baritate, existența unei rigi-dități segmentare, a unei imagini lacu-nare sau a unei stenoze.

Citologia lichidului de spălătură a intestinului gros poate pune în evidență prezența celulelor neopla-zice.

Diagnosticul diferențial. Examenul unui pacient va fi făcut cu toată atenția, pentru ca nu cumva sub eticheta diagnostică a unei suferințe intestinale să se ascundă prezența unui cancer. Numai după eliminarea eventualității unui cancer diagnosticul va putea preciza în unele cazuri că este vorba de o altă suferință ca: anemie Biermer, colon iritabil, apen-dicită (în 18% din intervenții pentru apendicită s-a găsit cancer), enterită regională (boală Crohn), diverticu-lită, tumori benigne, carcinoide sau alte neoplazii.

Evoluție. Cancerul colonului poate rămîne localizat, circumscris, un timp variabil, interval în care se poate in-

de Biermer
enterită
regională
diverticulită
tumorii benigne
carcinoide
sau alte neoplazii

terveni chirurgical cu succes. Evoluția este progresivă.

Prognosticul rămâne sumbru. Cazurile neoperante ajung la exitus în 1—3 ani.

Tratamentul constă în exereză chirurgicală. După 5 ani de la intervenție se poate consemna 30% supraviețuiri.

CANCERUL RECTULUI

Este cea mai frecventă localizare a cancerului pe intestinul gros. Împreună cu localizarea pe sigmoid, însumează aproximativ 75% din totalul cancerelor intestinului gros. S-a afirmat, pe bună dreptate, că în peste 70% din cazurile de cancer al intestinului gros diagnosticul se face prin tușeu rectal.

Simptomatologie. Cancerul localizat la nivelul ampulei rectale evoluează luni de zile asimptomatic. Localizarea sigmoidorectală, ca și cea anorectală produc tulburări mai precoce. Înainte de apariția unor tulburări nete se întâlnesc semne premonitorii: constipație cu senzația de evacuare incompletă. Ulterior, simptomatologia se completează mai ales prin tulburări datorite procesului de rectită: senzația de presiune anală, tenesme, scaune mucopurulente și sanguinolente, asociate cu dureri iradiate la nivelul sacrului, vezicii sau spre rădăcina coapselor. Starea generală este bună la început, dar se alterează repede.

Examenul fizic este foarte important. Explorarea digitală este foarte utilă. Prezența hemoroizilor este frecventă. Tonusul sfincterului anal este scăzut. Capacitatea ampulei rectale este redusă. Pereții rectului sînt apropiați. Explorarea digitală este înlesnită prin faptul că secrețiile fac ca rectul să fie lunecos. În 2/3 din cazuri tumoarea apare ca o masă proeminentă, ocupînd o latură (dreapta sau stînga) sau partea posterioară, eventual anterioară, a rectului. În

această situație masa tumorală are caracter proliferativ, cu părți consistente, dar cu prelungiri de consistență moale. Degetul poate explora ampula rectală în întregime, atît deasupra, cît și dedesubtul tumorii. Într-o treime din cazuri tumoarea apare circulară, interesînd toată circumferința rectului, este dură, relativ netedă la suprafață, stenoizantă, nepermițînd explorarea părților supraiacente. La retragere, degetul explorator este plin de secreții sanguinolente.

Rectosigmoidoscopia pune în evidență, pînă la adîncimea de 30 cm, tumoarea cu caracterele constatate deja prin tușeu rectal. Tumoarea proemină în lumen, poate prezenta zone de necroză și ulceratii care sîngerează foarte ușor la atingerea endoscopului.

Citologia lichidului recoltat din ampula rectală pe un tampon poate arăta, pe frotiul efectuat după metoda Papanicolau (frotiu pe lamă, fixat timp de 15 minute cu alcool 95° și eter; colorație May-Grünwald și Giemsa), în peste 60% din cazuri, prezența celulelor neoplazice.

Biopsia efectuată prin rectoscop confirmă histologic diagnosticul.

Examenul radiologic este decisiv în 90% din cazuri. Atît explorarea descendentă, cît și mai ales cea ascendentă, cu ajutorul irigoscopiei și irigografiei, pot da relații asupra modului de umplere a rectului și sigmoidului. Rectul apare mic, retractor, cu contur neregulat, rigid. Atît la nivelul rectului, cît și al sigmoidului se pot evidenția o imagine lacunară, ștergerea conturului, oprirea coloanei baritate sau o strîmtoare a lumenului ce permite trecerea numai a unei cantități foarte mici, ca un fir subțire, din substanța de contrast.

Prognosticul depinde de precocitatea diagnosticului și a aplicării tratamentului. În stările precanceroase (polipoză, colită ulcerosă) se va

- Hemoroizi
- Tonusul sfincterului
- Examinarea ampulei rectale

urmări, cu atenție, apariția semnelor de degenerescență malignă și se va interveni precoce. Cazurile tratate la timp se bucură de un prognostic mai blînd. În cazurile netratate, evoluția este malignă (se ajunge la exitus în 6—12 luni de la punerea diagnosticului).

Tratamentul este în primul rînd **chirurgical**: extirpare precoce. Mortalitatea operatorie se situează sub 5%. Supraviețuirile în cazurile operate sînt destul de numeroase — peste 5 ani de

la intervenție. În formele puțin avansate, cînd tumoarea nu a depășit musculara mucoasei, iar celulele neoplazice nu au invadat căile limfatice, unii autori recomandă roentgenterapia de contact în doze mari (1 000 r/zi, 20 000 r în total). În cazurile la care nu s-a putut interveni în timp util, se pot face operații paliative (anus iliac). Se mai pot efectua aplicări locale de radium, iar uneori se pot folosi citostatice și citotoxice.

PARAZITOZELE DIGESTIVE

HELMINTIAZELE DIGESTIVE

Helmintiazele tubului digestiv și ale organelor anexe reprezintă parazitoze frecvente și variate. Majoritatea helminților sînt găzduiți în intestinul superior (teniile, ascaridul, strongiloidul etc.) și mai puțin în segmentele inferioare (cec — tricocefalul, oxiurul).

Parazitarea cu helminți se numește *infestație* (atac), deoarece acești paraziti, odată pătrunși în corpul omului, se localizează în tubul digestiv, fără să se multiplice acolo. Astfel, ouăle sau larvele pe care le depun helminții sînt antrenate în afara organismului uman, iar din ele se va forma o nouă generație de helminți, numai dacă vor pătrunde în corpul unei alte persoane. Un exemplu tipic în acest sens este parazitarea cu *Ascaris lumbricoides*. De aceea, helmintiazele evoluează atît timp cît trăiește viermele (ascaridul aproximativ 10 luni, teniile 4—5 ani, tricocefalul 5—6 ani etc.); uneori, au loc reinfestări, care fac ca parazitozele să treneze. Un loc aparte în cadrul acestor reinfestări îl ocupă autoinfestările — fie externe, fie interne —, care pot avea loc în cazul cîtorva helmintiaze, pe care le întretin

timp îndelungat (oxiuroza, strongiloidoza, himenolepidoza). În general însă, și în aceste parazitoze omul se poate debarasa cu timpul de parazit, fie printr-un factor care ține de vîrsta copilului (himenolepidoza), fie prin măsuri riguroase de igienă (oxiuroza). O singură helmintiază este într-adevăr cronică — strongiloidoza, în cursul căreia omul nu se poate debarasa de parazit și în care întîlnim cazuri care evoluează chiar de zeci de ani.

Acțiunea patogenă a helminților este multiplă; ei spoliază organismul de hrană, unii sînt hematofagi (anchilostoma); helminții au acțiune mecanică, iritativă, toxică, alergizantă. Intensitatea manifestărilor clinice variază în funcție de specia de parazit și de *încărcarea parazitară* (numărul de helminți adulți găzduiți de o persoană), de reacția organismului, de infestările și reinfestările anterioare, de gradul de imunitate.

Semnele clinice locale și generale sînt de obicei nespecifice, variate, moderate, dar pe acest fond al cazurilor mijlocii se întîlnesc frecvent forme accentuate sau complicații, cîteodată foarte severe. Uneori, după îndepărtarea paraziților se constată manifes-

tări reziduale datorite complicațiilor inflamatorii sau septice.

Helmintiazele digestive se caracterizează printr-o frecvență ridicată, în special în mediul rural. Transmiterea lor se face prin intermediul alimentelor vegetale (ascariaza, trihuriaza), prin alimente de origine animală (teniazele) sau prin contagiozitate (himenolepidoza, oxiuraza), acestea din urmă cuprinzând colectivități, în egală măsură, în mediul rural și urban.

ASCARIAZA (ASCARIDIOZA)

Ascariaza se datorește prezenței nematodului *Ascaris lumbricoides* în intestinul omului. Boala are manifestări multiple nespecifice, uneori subclinice, iar în unele cazuri parazitul poate determina complicații chirurgicale foarte severe.

Răspîndire. Ascariaza este o helmintiază cosmopolită. Datorită răspîndirii și prejudiciilor pe care le aduce stării de sănătate, reprezintă o adevărată problemă de sănătate publică.

Morfologie. *Ascaris lumbricoides* este un nematod specific omului. Masculul are 15—20 cm, iar femela 20—30 cm lungime. Este fusiform, de culoare albă-lăptoasă, uneori spre roz. Ouăle sînt ovale, au lungimea de 70 μ , culoare brună și un înveliș gros caracteristic.

Ciclu biologic. Adulții trăiesc în intestinul subțire. Femela depune zilnic un număr mare de ouă (cca 200 000) care sînt neembriolate și, deci, purtătorul de ascarizi nu este contagios. Embrionarea ouălor are loc în mediul extern, în funcție de anumite condiții de temperatură și umiditate, într-un timp variabil (10—40 de zile sau peste). Infestarea omului, se face cu ouă embrionate, care se găsesc pe zarzavaturi. În tubul digestiv al omului larva iese din ou, dar nu rămîne în intestin, ci străbate peretele intestinal și începe un lung *ciclu migrator parenteral*. Pe cale transperitoneală, larva ajunge în ficat, unde face un popas de 3—4 zile; apoi, prin circulația de întoarcere este împinsă în mica circulație și se oprește în capilarele pulmonare, trece în alveola pulmonară și se ridică în sus prin căile respiratorii. Trecerea prin plămîni durează 5—7 zile și determină manifestările sindromului Löfller.

Ajunsă în faringe, larva este înghițită și astfel o întîlnim din nou în tubul digestiv, unde de astă dată se oprește la nivelul lumenului intestinului subțire. Paraziții cresc, devin adulți, se acuplează și femela începe depunerea de ouă. Din momentul infestării omului și pînă cînd femelele încep să depună ouă, trec aproximativ două luni. Diagnosticul etiologic, bazat pe identificarea ouălor de ascarid în dejecte, nu se poate preciza decît decît după trecerea acestui interval.

Femelele de ascarid trăiesc aproximativ 8—10 luni, după care se elimină spontan prin scaun. Masculii au viață mai scurtă. La persoanele cu ascariază care durează de mai mulți ani, este vorba de reinfestări succesive.

Patogenie. Tulburările provocate de localizarea definitivă intestinală a viermelui sînt variate și datorate acțiunii mecanice, iritative, toxice, alergice, care pot surveni accidental. Cercetări recente au pus în evidență tulburări ale digestiei și absorbției alimentelor. Se admite în general că încărcarea parazitară ar fi factorul principal în determinarea tulburărilor și gravității lor. Astfel, cînd în intestin sînt pînă la 6—8 ascarizi, parazitoza se consideră compensată, evoluînd discret; complicațiile chirurgicale pot apărea însă și în aceste cazuri, mai ales în încărcări parazitare foarte mici (1—2 exemplare). Peste o încărcare parazitară de 8 ascarizi se consideră că parazitoza are repercusiuni asupra digestiei, influențînd starea de nutriție și deci de sănătate a gazdei. În majoritatea cazurilor din țara noastră, încărcarea parazitară este redusă, dar omul poate găzdui în unele infestări cîteva zeci sau mai rar cîteva sute de ascarizi.

Simptomatologie. Incubația durează aproximativ 3 zile. Simptomatologia parazitozei variază în funcție de faza bolii și de complicațiile care se pot ivi (fig. Dg. 1). Distingem trei grupe de tulburări:

a) În faza de invazie, corespunzătoare ciclului migrator parenteral, se constituie sindromul Löfller, cu semne predominant pulmonare. Bol-

navul prezintă o febră ușoară, însoțită de tuse și expectorație, în care se pot descoperi eozinofile și cristale Charcot-Leyden. Examenul obiectiv este deseori sărac.

observă crize urticariene. Pot fi prezente, tulburări nervoase discrete, copiii devenind agitați în cursul nopții. În mod excepțional au fost semnalate manifestări epileptiforme, care au dis-

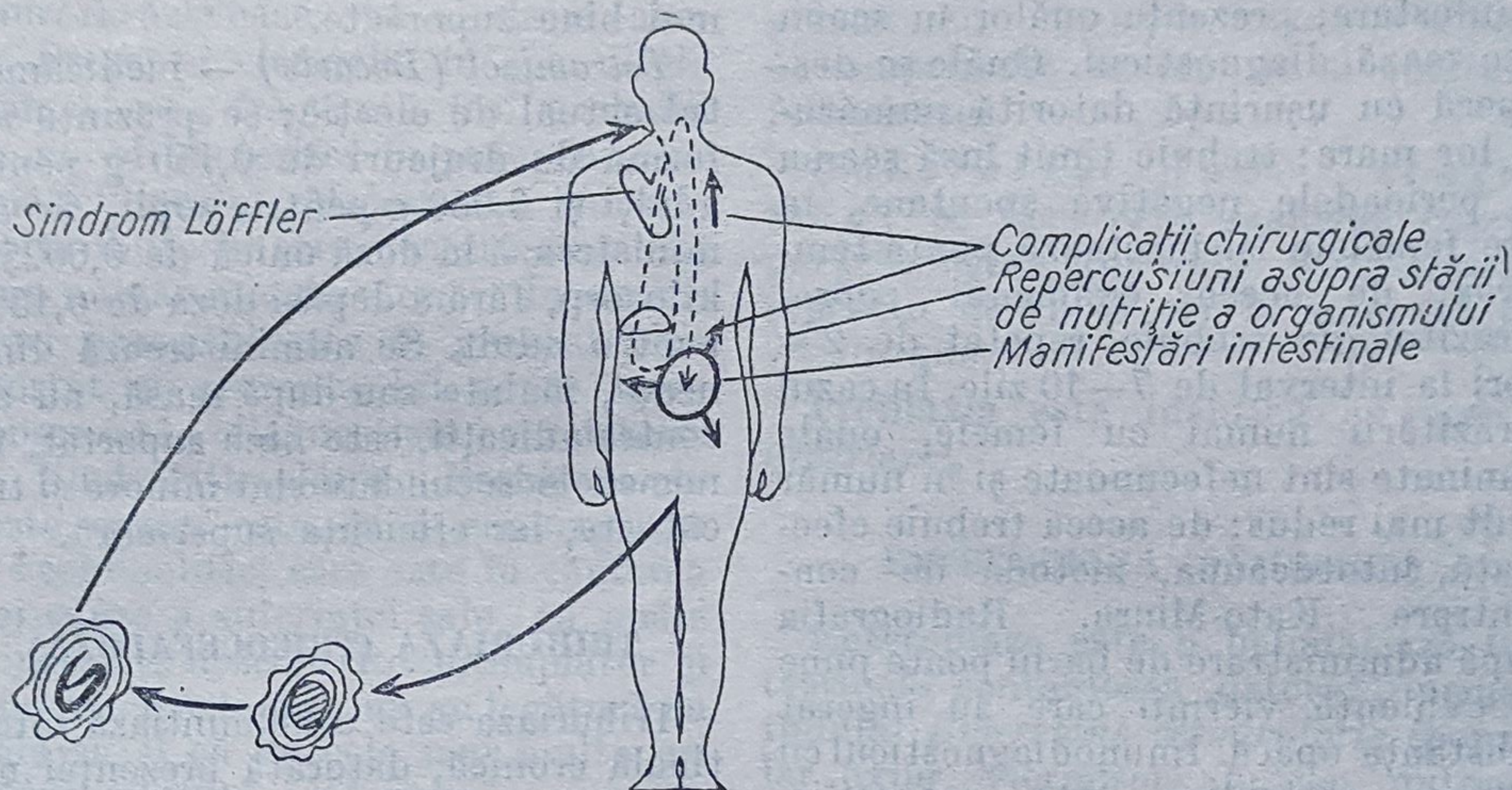


Fig. Dg. 1. — Ciclul biologic și manifestările clinice în ascariază.

Radiologic, se observă umbre fugace, care apar în puseuri și dispar în câteva zile, solitare sau multiple, localizate în oricare parte a plămîului.

Hematologic, se observă eozinofilie între 7 și 50% și, uneori, ușoară leucocitoză. Eozinofilia succedă în general, cu întârziere de câteva zile, aspectelor radiologice — este decalajul de fază, care impune urmărirea în timp a eozinofiliei.

b) În faza intestinală apar tulburări digestive variate: inapetență, greață, vărsături, uneori diaree, însoțite de dureri abdominale nelocalizate precis. În multe cazuri simptomele sînt discrete, în altele intensitatea lor este moderată; mai rar pot atinge intensitatea unor forme cu diaree tenace, mucosanguinolentă, și chiar a durerilor de tip peritoneal cu repercușiune asupra stării generale. În infestări masive sau la persoane sensibilizate se

părut după tratamentul antihelmin-
tic.

c) Complicațiile chirurgicale ale ascariazei sînt variate. Migrații anormale ale ascarizilor sînt determinate de acțiunea unor medicamente sau substanțe chimice iritante pentru vierme, de stările febrile sau prezența unui număr foarte mic de ascarizi care sînt de același sex. În cursul migrației, ascarizii adulți pot fi eliminați prin vărsătură, pe nas sau pot pătrunde în căile respiratorii (complicație mortală). Pot migra de asemenea în căile biliare sau pancreatice (mai ales ascarizii imaturi), determinînd forme clinice deosebit de grave. Au fost descrise și localizări hepatice prin migrări aberante sau perforări ale intestinului, prin forțarea bontului operator (importanța controlului coproparazitologic preoperator), apendicită etc. În încărcări parazitare mari sînt cunos-

cute complicațiile prin ocluzie intestinală, strangulări harniare și altele.

Diagnostic. În prima perioadă a ascariizei semnele clinice, radiologice și hematologice ne orientează prezumtiv. După aproximativ două luni de la infestare, prezența ouălor în scaun precizează diagnosticul. Ouăle se descoperă cu ușurință datorită numărului lor mare; trebuie ținut însă seama de perioadele negative spontane, în care femelele își încetează ponta temporar; de aceea, examenul coproparazitologic trebuie repetat de 2—3 ori la interval de 7—10 zile. În cazul parazitării numai cu femele, ouăle eliminate sînt nefecundate și în număr mult mai redus; de aceea trebuie efectuată, întotdeauna, metoda de concentrare Kato-Miura. Radiografia după administrare de bariu poate pune în evidență viermii care au ingerat substanța opacă. Imunodiagnosticul cu antigen ascaridian este nespecific.

Tratament. Pentru tratamentul ascariizei dispunem de mai multe medicamente, inegale ca valoare:

Săruri de piperazină (Nematocton), care se prezintă sub două forme: *hidratul de piperazină* (sirop 10% pentru copii și 20% pentru adulți), care se administrează în doze de 0,075 g/kilocorp, 24 de ore, doza zilnică fiind divizată în trei prize după mese, timp de 5 zile (la adult nu se depășește doza de 3 g/zi); *adipatul de piperazină* (comprimat de 0,300 g), care se administrează în doză de 1 comprimat pe an de vîrstă și pe zi, pînă la vîrsta de 6 ani, timp de 5 zile; peste 6 ani și la adult doza rămîne aceeași. Doza zilnică se divide în 3 prize după mese. Contraindicațiile piperazinei sînt afecțiunile renale (obligativitatea examenului sumar de urină înaintea administrării antihelminticului și tratamentul unei eventuale nefrite), hepatice grave, nervoase. Au fost observate fenomene secundare: renale, mai rar nervoase, cutanate, care dispar la întreruperea

tratamentului. În cursul tratamentului va fi diminuată cantitatea de sare din alimentație.

În prezent, sărurile de piperazină tind să fie înlocuite de medicamente administrate în doză unică și care sînt mai bine suportate.

Tetramizol (Decaris) — medicamentul actual de elecție; se prezintă sub formă de drajeuri de 0,150 g pentru adulți și 0,050 g pentru copii. Se administrează în doză unică de 0,0025 g/kilocorp, fără a depăși doza de 0,150 g pentru adult. Se administrează dimineața, înainte sau după masă, nu are contraindicații, este bine suportat, fenomenele secundare sînt minore și trecătoare, iar eficiența superioară.

TRIHURIAZA (TRICOCEFALOZA)

Trihuriaza este o helmintiază intestinală cronică, datorată prezenței nematodului *Trichuris trichiura*, care evoluează discret sau asimptomatic în cazuri de încărcări parazitare reduse, și cu tulburări digestive, uneori nervoase și sindrom anemic în cazuri de parazitări intense.

Răspîndire. Parazit cosmopolit, *T. trichiura* este foarte frecvent.

Morfologie. *Trichuris trichiura* este un nematod mic: masculul are 3 cm lungime, iar femela 3—5 cm. Viermele este foarte subțire, mai ales în porțiunea anterioară a corpului, cu care pătrunde în mucoasa intestinală. Oul este oval, are 55 μ lungime, coajă groasă și forma de lămîie.

Ciclu biologic. Femelele depun zilnic un număr mic de ouă (2 000—3 000) neembrionate. Evoluția ouălor are loc în solul umed, în condiții asemănătoare cu cele întîlnite la ascarid. Oul devenit infestant pentru om atunci cînd, adus cu zarzavaturile în alimentație, va libera larva din interiorul său în tubul digestiv. Viermele se localizează în cec, apendice, și uneori în jejunul terminal, înșăilîndu-se în mucoasa intestinală cu partea mai subțire a corpului. Longevitatea este mare (5—6 ani), explicînd caracterul cronic al trihuriazei.

Simptomatologie. În infestările masive (peste 10 ouă în medie în preparatul

direct sau peste 5—10.000 ouă/g fecale — OPG), care se întâlnesc uneori la copii, parazitul produce tulburări digestive diferite, ca dureri abdominale, diaree — uneori severă —, tenesme. De asemenea, poate determina tulburări nervoase sau sindrom anemic. Prezența viermelui în apendicele inflammat este frecventă (rol probabil mecanic și bacterifer în patogenia inflamației locale). Majoritatea infestațiilor întâlnite în țara noastră sînt însă cu un număr mic de viermi. În aceste cazuri parazitul este în general bine suportat și prezența lui poate trece neobservată, diagnosticul parazitologic fiind întâmplător. Problema în aceste cazuri este de a convinge pe un vechi colitic, care este în căutarea unei cauze a suferinței sale, că ouăle de parazit, descoperite întâmplător și în număr foarte mic, nu au legătură cu boala sa și că de cele mai multe ori trebuie căutată altă cauză — poate existența unui alt parazit, mai greu de pus în evidență.

Diagnosticul clinic este prezumtiv. Diagnosticul etiologic se precizează prin examenul coproparazitologic direct sau prin metoda Kato-Miura. Pentru determinarea intensității parazitare (cifra OPG) se utilizează metoda Stoll.

Tratamentul trihuriazei este deseori dificil.

Timolul (*Thymolum*), extras din planta *Thymus serpyllum*, prezintă o serie de contraindicații, iar eficiența sa este limitată.

Mebendazolul (*Vermox*) este recent introdus în terapia trihuriazei. Este un antihelmintic cu spectru foarte larg: ascariaza, enterobiaza, trihuriaza, anchilostomiaza, strongiloidaza, teniazele. Se prezintă sub forma de comprimate de 0,100 g. Se administrează în doza de 0,200 g/zi (2 comprimate), fracționată în două prize, timp de 3 zile. Doza este aceeași pentru adulți și copii, eficiența bună, to-

leranța la fel, nu se observă fenomene secundare; nu se prescrie în timpul primelor luni de sarcină. Rezultate bune în trihuriază s-au obținut prin cura de numai 2 zile, cu o zi pauză între ele, administrîndu-se 2 comprimate/zi, deci în total numai 4 comprimate în loc de 6 (metoda Nitzulescu).

Controlul după tratament se face prin examene coproparazitologice (metoda Kato-Miura), repetate de 3—4 ori la interval de 7—10 zile.

Profilaxia este identică cu cea a ascariazei.

ENTEROBLAZA (OXIURAZA)

Enterobiaza este o helmintiază intestinală contagioasă datorată nematodului *Enterobius vermicularis* (popular oxiur, viermișor), în care autoinfestarea permanentă și infestarea celor din jur determină aspectul cronic, rebel la tratament, al bolii.

Răspîndire. Este o parazitoză cosmopolită, legată în special de marile aglomerări umane, întîlnindu-se mai ales în unele colectivități de copii cu condiții de igienă precare.

Morfologie. Oxiurul este un nematod mic — masculul are 0,3—0,5 cm lungime, iar femela 1—1,5 cm —, albicios cu extremitatea posterioară subțire și ascuțită. Oul este oval și asimetric, plan-convex, cu lungimea de 50—55 μ , transparent, cu coajă subțire și un embrion în interior.

Ciclu biologic. Adulții trăiesc în cec. Viața lor este scurtă: femela trăiește aproximativ 30 de zile, masculul mai puțin. Oxiurul este singurul nematod intestinal, care nu depune ouăle pe rînd — unul cite unul —, ci, dimpotrivă, ouăle rămîn în uterul femelei, unde embrionează. La capătul a 30 de zile femela migrează spre anus, unde depune toate ouăle deodată (aproximativ 10.000) în cutele anale și în jur, iar apoi moare. Fenomenul se petrece mai ales noaptea, în primele ore de somn ale copilului. Într-un interval de timp foarte scurt (cîteva ore) embrionul din ou se transformă în larvă vermiformă infestantă, de unde decurge caracterul contagios al bolii. Purtătorul de paraziți, dato-

rită pruritului anal, ia ouăle pe degete, iar ulterior, dacă nu se spală, le va duce la gură odată cu alimentele. Larvele liberate din ouă parcurg încet tubul digestiv, devin adulte, se acuplează, femelele rămân în cec până la maturarea ouălor, iar apoi ciclul evolutiv continuă la fel.

Înțelegem de ce nu avem de-a face cu o infestare propriu-zis cronică, ci cu reinfestări permanente. Înțelegem de asemenea de ce diagnosticul de laborator al enterobiozei este dificil: ouăle nu sînt depuse în intestin și deci examenul coproparazitologic este negativ în peste 95% din cazuri.

Simptomatologie. Rolul patogen al parazitului este variat (fig. Dg. 2), manifestările clinice fiind uneori reduse sau chiar absente, iar alteori accentuate, cu stare febrilă.

1. *Manifestări locale.* În intestin, parazitul — prin acțiunea puternic iritantă și prin infecțiile secundare pe care le determină — induce frecvent semne de enterocolită. Apendicita da-

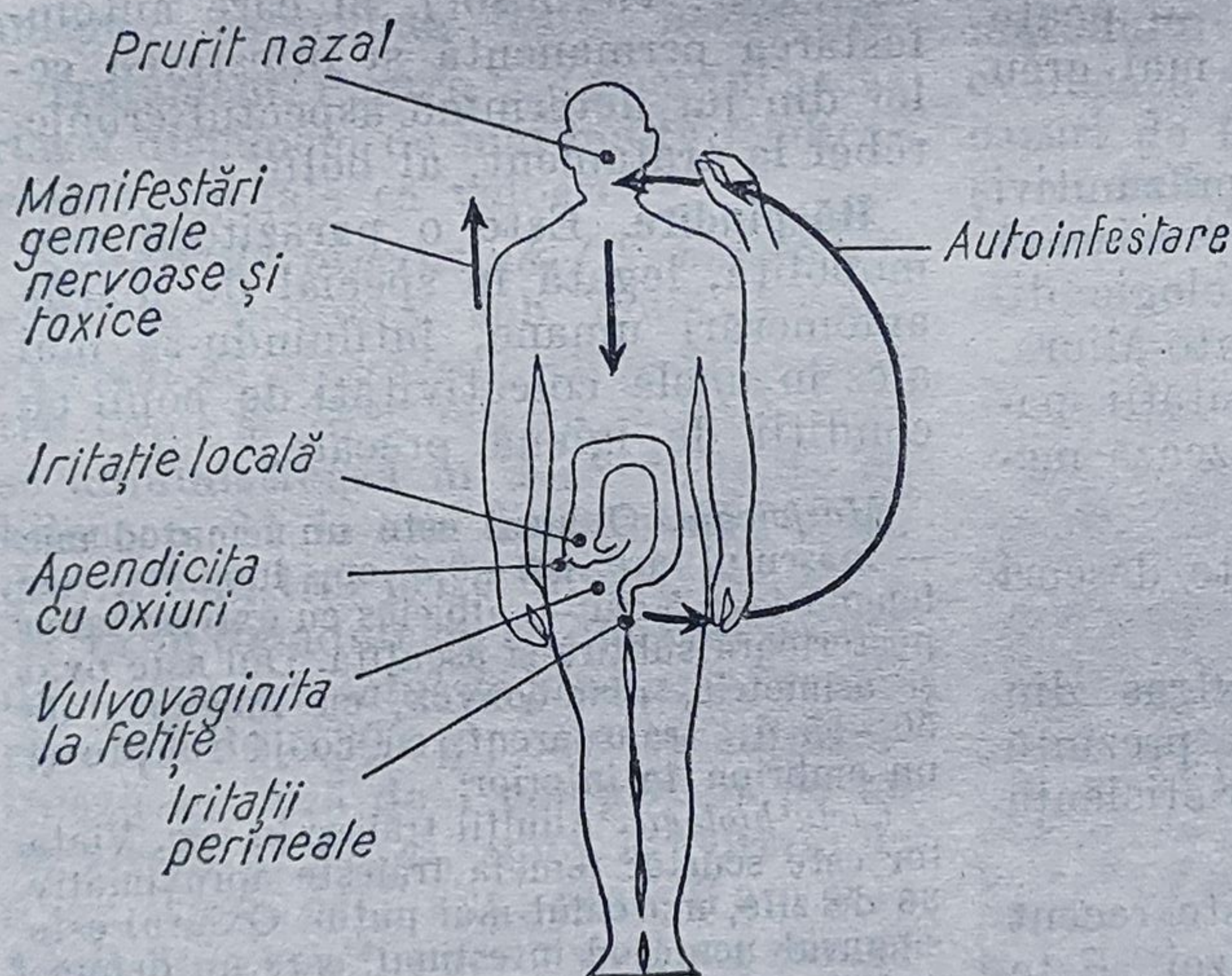


Fig. Dg. 2. — Ciclul biologic (dreapta) și rolul patogen al oxiurului (*Enterobius vermicularis*) (stînga).

torată parazitului este binecunoscută. La nivelul anusului produce o iritație cu crize de prurit intens, mai ales nocturn, accentuat de grataj, în care intră și o componentă alergică. De-

termină de asemenea o congestie perineală și, uneori, placarde cutanate eczematiforme.

2. *Migrații anormale* sînt cunoscute mai ales în apendice, mai rar în căile biliare sau pancreatice. În cursul migrației femelelor, oxiurii din regiunea anală pot ajunge, la fetițe, în regiunea genitală, unde provoacă o vulvovaginită. Exceptional, paraziții pot migra ascendent în căile genitale ale femeii, citîndu-se chiar formarea de granulom ovarian.

3. *Tulburările generale* sînt nervoase și toxice. Frecvent apare pruritul nazal. Copiii devin iritabili, au somnul agitat, prezintă enuresis nocturn. Dimpotrivă, în cursul zilei sînt somnoroși și uneori au un facies palid caracteristic; sînt considerați în mod greșit drept „dificili”. Congestia perineală determină, uneori, masturbația precoce. La femei, congestia locală poate produce tulburări menstruale. Menționăm de asemenea sindromul nevrotic al adultului care se știe parazitizat, care, uneori, persistă și după vindecarea parazitologică — este așa-numitul sindrom nevrotic post-oxiurază.

Diagnostic. În unele cazuri, mai ales la copii, mama vine cu diagnosticul precizat, paraziții fiind ușor de recunoscut și de identificat după mărime și mișcările de reptăție. În fața bănuielii unei enterobioze recomandăm mamei să șteargă, cu o cîrpă neagră regiunea anală a

copilului, seara, în primele lui ore de somn, mai ales cînd este agitat; pe cîrpa neagră paraziții se recunosc ușor. Cînd avem îndoieli asupra declarațiilor mamei sau ale purtă-

torului, recomandăm recoltarea elementului suspect de a fi parazit într-un borcan cu o linguriță de apă, cât să nu se usuce, și aducerea acestuia la laborator.

Examenul coproparazitologic, după cum s-a arătat mai sus, este inefficient.

Metoda cea mai eficientă de diagnostic este examinarea amprentei anale, recoltată cu celofanul adeziv (*scotch*), dimineața, înainte de defecare și de toaleta locală — metoda Graham. Examenul se repetă de 2—4 ori, la interval de 3—5 zile.

Tratament. Enterobiaza este considerată în mod greșit drept o parazitoză rezistentă la medicamente, deoarece nu se ține seama de câteva reguli în aplicarea tratamentului. În primul rând, orice tratament medicamentos trebuie să fie însoțit, în mod obligatoriu, de un tratament adjuvant și de păstrarea riguroasă a unor anumite reguli de igienă. În al doilea rând, adeseori tratamentul medicamentos trebuie repetat după o pauză de 7—10 zile.

Pentru tratamentul enterobiazii dispunem astăzi de mai multe medicamente, dintre care unele prezintă serioase dezavantaje, cum este violetul de gențiană (*Oxiuran*), pe care nu îl recomandăm, deoarece are multe contraindicații. Alte medicamente, cum este piperazina, au mai puține contraindicații, dar se administrează în cură îndelungată. Există însă și medicamente care se administrează în doză unică, sînt foarte bine suportate și deci de preferat:

Sărurile de piperazină (vezi „*Ascariaza*”) — posologia este aceeași ca în ascariază, dar tratamentul durează 7 zile.

Pamoatul de pirovinu (*Vermigal*) — se prezintă sub formă de suspensie 1% în sirop. Nu sînt cunoscute contraindicații, dar se administrează cu prudență în afecțiuni renale și hepatice. Doza unică este pentru adult de 5—6

lingurițe, iar pentru copii de 0,005 g/kilocorp sau o linguriță pentru 10 kg greutate corporală. La copii cu greutatea sub 10 kg se fracționează în mod corespunzător conținutul unei lingurițe. Se administrează la 30 de minute după micul dejun, după ce s-a repus în suspensie prin agitare. Pot apărea fenomene secundare, ca vărsături, greață. Colorează scaunul în roșu, fără semnificație patologică. Tratamentul se repetă de două-trei ori la 10 zile interval.

Mebendazol (*Vermox*) (vezi „*Ascariaza*”) — este activ în enterobiază, recomandîndu-se doza unică de 1 comprimat (0,100 g).

Tratamentul adjuvant este deosebit de important și constă în administrarea locală, perianal, de unguent cu precipitat galben de mercur (unguent oftalmic), în fiecare seară, timp de 20—30 de zile. Pe lîngă calmarea pruritului, unguentul face ca ouăle parazitului, depuse în cursul nopții, să rămîină înglobate în stratul de unguent. Dimineața se spală regiunea cu apă caldă și săpun; chilotelul se schimbă în fiecare dimineață și seară. Autoinfestarea este astfel întreruptă.

Măsurile de igienă sînt de asemenea importante. Unghiile se taie scurt, iar mîinile se spală cu apă caldă și săpun, mai ales înaintea meselor.

Educația sanitară nu trebuie niciodată pierdută din vedere. Bolnavului i se explică ciclul biologic al parazitului. În felul acesta el va înțelege și va aplica, cu rigurozitate, măsurile tratamentului adjuvant și regulile de igienă.

Controlul după tratament se face începînd după 2—3 săptămîni de la terminarea acestuia, prin 3—4 examene ale amprentei anale, la 5—7 zile interval.

Profilaxie. Întrucît enterobiaza este o parazitoză contagioasă, transmisă în primul rînd prin mîini murdare și obiecte, trebuie depistați și tratați

toți purtătorii de paraziți din jurul fiecărui caz, în special în cămine, școli, familii numeroase ș.a. Prevenirea infestărilor se realizează prin menținerea cu rigurozitate, a curățeniei corporale și a regulilor de igienă în colectivitățile de copii.

ANCHILOSTOMIAZA (ANEMIA INTERTROPICALĂ)

Anchilostomiaza este o helmintiază intestinală cronică, datorată prezenței nematodelor hematofage *Ancylostoma duodenale* și *Necator americanus* și care, în încărcările parazitare ridicate, este însoțită de anemie de tip feripriv.

Răspândire. Paraziții sînt frecvenți în toate țările calde, transmiterea parazitului fiind condiționată de temperatura ridicată; în unele regiuni incidența sa este de 95%.

Ancylostoma duodenale, mai puțin pretențios la temperatură, este sporadic și în Europa meridională, iar mai spre nord, la nivelul țării noastre, a fost constatat în trecut, sub forma îmbolnăvirilor profesionale, în minele de cărbuni, construcții de tuneluri, cărămidării, în care existau condiții favorabile de căldură și umiditate. În țara noastră focarul de la Anina a fost eradicat în urmă cu peste 20 de ani.

Morfologie. Paraziții sînt mici, masculul are lungimea de 0,8–1 cm, iar femela de 1,2–1,5 cm. Pentru a lua „prinzul” sanguin, sînt prevăzuți cu o capsulă bucală, armată cu cîrlige și lame ascuțite, cu ajutorul cărora se prind de mucoasa intestinală și o rănesc. Oul de *Ancylostoma duodenale* are 60 μ , este oval, transparent, cu coajă subțire. Oul de *Necator americanus* este puțin mai mare.

Ciclu biologic. Adulții sînt hematofagi și trăiesc fixați de mucoasa jejunală. Femela depune zilnic cîteva mii de ouă. Eliminate odată cu scaunul, în ouă se formează o larvă; în solul umed, larva iese din ou, evoluează și devine foarte rezistentă la condițiile de mediu. Ea este infestantă și poate pătrunde în corpul omului prin tegumentele intacte, migrează prin acestea, trece prin circulația

sanguină, plămîn, faringe, tubul digestiv și se oprește în intestinul superior, unde se fixează. Adultul trăiește 4–5 ani.

Simptomatologie. Manifestările clinice ale anchilostomiazăi variază în funcție de ciclul biologic al parazitului, de încărcarea parazitărilor, de vechimea bolii, de infestările anterioare.

1. **Dermatita de invazie** sau gurma cutanată este discretă la prima infestare. În țările calde apare în special între degetele de la picioare, la cei care umblă cu piciorul gol; în focarele subterane din climatul temperat, apare mai ales în antebrăț, umăr, spate. Dermatita se manifestă ca o erupție eritematoasă, apoi maculopapuloasă, ușor pruriginoasă. Pe măsură ce infestările se repetă, sensibilitatea cutanată crește și apar placarde urticariene, uneori erizipeloide, dureroase, cu prurit intens și care se veziculează. Cu timpul, dacă infestările continuă, fenomenele cutanate se atenuează, astfel încît gurma cutanată se constată, mai ales, la persoanele nou-venite în țările calde sau nou-intrate în minele infestate.

2. **Catarul gurmelor** este o iritație a căilor respiratorii superioare, datorată ciclului larvar, manifestîndu-se cu tuse, disfonie, angină.

3. **Enterita de primă infestare** se instalează după cîteva săptămîni și evoluează cu dureri, senzație de apăsare și distensie epigastrică, accentuate la palpare și care se calmează cu antispastice sau alcaline. Uneori, abdomenul este balonat; bolnavul se plînge de eructații, pirosis. În mod constant în această perioadă apare diareea, mai mult sau mai puțin severă, cu scaune numeroase, dar fără sînge.

Radiologic, se observă o îngroșare a mucoasei segmentului inferior duodenal, cu stază. După cîteva săptămîni semnele intestinale dispar definitiv, dar perioade scurte de diaree se pot repeta. În prima fază a bolii se

constată leucocitoză cu eozinofilie 10—50%, care se normalizează în câteva luni.

4. Anchilostomiaza cronică este dominată de anemie. Intensitatea pierderii de sânge este legată de încărcarea parazitară. Nu ne miră deci faptul că în multe forme discrete de anchilostomiază de import în climatul temperat nu întâlnim anemie. În schimb, bătrînii, femeile și copiii au determinări hematologice chiar la infestații mai mici. Se consideră, în general, că anemia poate fi legată de anchilostomiază cînd găsim peste 200 cifra OPG (ouă pe gram fecale). În infestările discrete trebuie deci căutată altă cauză a unei anemii concomitente. Anemia se instalează progresiv, cu dispnee de efort, tahicardie, paloare, apar sufluri cardiace funcționale, edeme moi, indolare și care nu lasă godeu, localizate la față și glezne. Hematiile pot scădea pînă la 1 000 000. Anemia este hipocromă, cu valoare globulară sub 0,5 și cu microcitoză.

Diagnosticul clinic este prezumtiv. Diagnosticul etiologic se bazează pe examenul coproparazitologic direct, prin metode de concentrare (Willis sau Kato-Miura) sau prin coproculturi (Harada și Mori). Intensitatea parazitară se determină prin metoda Stoll.

Tratamentul are în vedere întotdeauna la început administrarea unui antihelmintic, continuîndu-se apoi cu terapia anemiei. Ca antihelmintic, se administrează:

Hidroxinaftoatul de bifeniu (Alcopar), ușor de administrat, eficient și care nu prezintă contraindicații. Doza zilnică este de 5 g (2,5 g bază) pentru adult sau copii peste 2 ani și de jumătate din această doză pentru copii sub 2 ani. Se administrează înainte sau, de preferat, la 2 ore după micul dejun; medicamentul are gust

amar și se amestecă cu apă și sirop. Fenomenele secundare care pot apărea sînt digestive (greață, vărsături, uneori diaree trecătoare), mai rar cefalee. Alcoparul se administrează în doză unică, cînd intensitatea parazitară este redusă; se poate repeta 4—5 zile în șir, în funcție de intensitatea parazitară.

Tratamentul se poate de asemenea repeta după 10 zile.

Tratamentul anemiei constă în administrarea a 1,2 g săruri de fier/zi.

Tetramizolul (Decaris) și *mebendazolul (Vermox)* sînt de asemenea active (vezi „Ascariaza” și „Trihuriaza”).

Controlul după tratament se face la un interval de 10 zile de la terminarea acestuia, prin 3—4 examene coproparazitologice distanțate la 7—10 zile.

Profilaxie medicamentoasă pentru persoanele care merg în zone endemice nu există. Se va evita contactul cu solul umed sau ape poluate. Prevenirea introducerii anchilostomiei în zone limitate ale climatului temperat (mine de cărbuni calde etc.) constă în depistarea și tratamentul tuturor cazurilor care vin din zonele endemice.

STRONGILOIDOZA (ANGHILULOZA)

Strongiloidoza este o helmintiază datorată nematodului *Strongyloides stercoralis*, manifestată prin tulburări digestive și generale cu evoluție cronică, dominată de un sindrom depresiv, fără tendință la debarasarea spontană a organismului de viermi, ci, dimpotrivă, cu întreținerea parazitismului și agravare lentă, ducînd uneori la sindromul cunoscut sub denumirea de strongiloidoză malignă.

Răspîndire. Considerată de către mulți parazitologi drept o helmintiază legată de zonele tropicale, strongiloidoza cunoaște însă o răspîndire largă în unele regiuni temperate, în

care climatul este continental excesiv, unde verile călduroase și umede oferă condiții favorabile de transmitere.

Morfologie. *Strongyloides stercoralis* este un nematod mic: femela are 2 mm lungime; larvele de prim stadiu, rabditoide, au 250 μ , iar cele evolute, strongiloide, au 550 μ .

Ciclu biologic. Femelele parazitului trăiesc în grosimea mucoasei duodenale sau a jejunului superior, unde depun zilnic un număr foarte mic de larve, care cad în lumenul intestinal și se elimină odată cu scaunul. În 24 de ore, în solul umed, larvele devin infestante și pot pătrunde prin tegumentele intacte, de unde migrează prin țesuturi, ajung în circulația de întoarcere, se opresc în capilarele pulmonare, trec în alveole, sînt purtate ascendent prin căile respiratorii, iar din faringe sînt înghițite și se opresc la nivelul duodenului sau al jejunului. După cîteva săptămîni ajung femele adulte și depun primele larve, iar ciclul biologic reîncepe. Există însă și cîteva variante ale acestuia. Astfel în mediul extern larvele se pot transforma în adulți, care duc o viață liberă, descendența

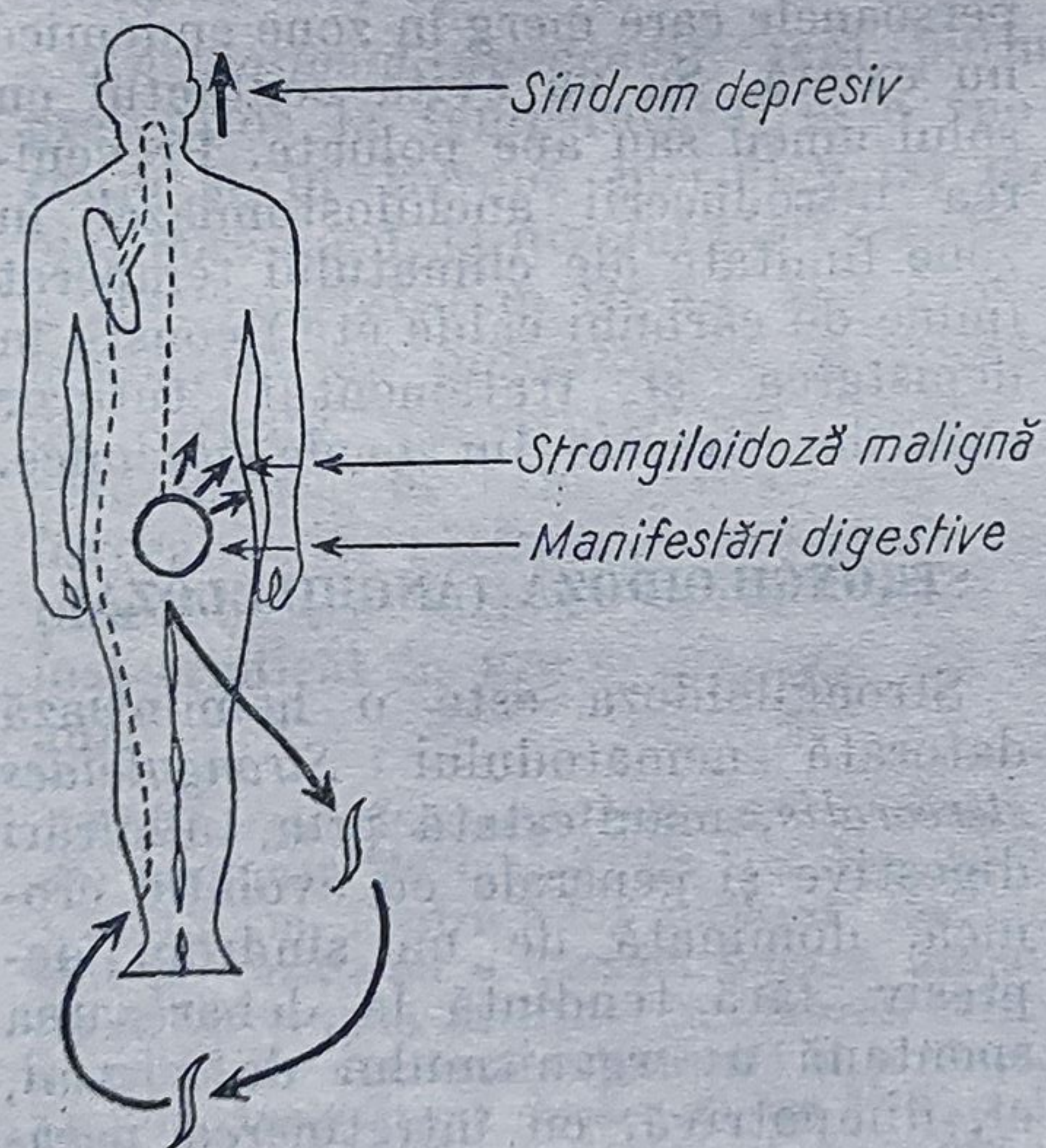


Fig. Dg. 3. — Ciclul biologic și manifestările clinice în strongiloidoză.

lor fiind infestantă pentru om. În alte împrejurări, larvele devin infestante chiar în tubul digestiv, înainte de a fi eliminate, și pătrund în peretele intestinal, de aici începînd ciclul migrator vasculo-pulmonar, realizîndu-se fe-

nomenul de autoinfestare internă, care explică cronicitatea bolii, tenacitatea la tratament și apariția formelor maligne (fig. Dg. 3).

Simptomatologie. Semnele cutanate și pulmonare din perioada inițială trec fie neobservate, fie au o intensitate minoră și nu sînt observate de către bolnav. Perioada de stare este dominată de simptomatologia digestivă: dureri abdominale de intensitate variată, ritmate sau nu de mese; tulburări de tranzit, cu un număr variabil de scaune zilnic, deseori păstoase; uneori diareice. Tulburările digestive evoluează în crize de durată neprecisă, care încep brusc și se însoțesc de dereglarea tranzitului intestinal, diaree sau constipație. Cu timpul, crizele dureroase se măresc și își schimbă caracterul, diminuînd ca intensitate sau accentuîndu-se.

Radiologic, se evidențiază semne de inflamație a mucoasei duodenale, mai ales în primele două porțiuni ale duodenului. Eozinofilia, în general puțin crescută peste normal, este persistentă și ușor oscilantă; strongiloidoza este singura helmintiază în care eozinofilia este într-adevăr cronică, persistînd în unele cazuri timp de zeci de ani.

Strongiloidoza este frecvent însoțită de manifestări alergice (urticarie); uneori, apar travee urticariene liniare de tip *larva migrans* cutanată, cu punct de plecare din regiunea anală și care progresează rapid pe trunchi.

După o evoluție îndelungată se instalează un sindrom depresiv, care se accentuează treptat și care se manifestă prin astenie, uneori foarte marcată, sensibilitate afectivă exagerată, iritabilitate, uneori incapacitate de muncă, discriinii, impotență sexuală.

Strongiloidoza malignă este forma clinică a infestărilor cronice, manifestată prin exacerbarea autoinfestării endogene și care apare, mai ales, în cursul unor maladii in-

tercurente grave sau în cursul tratamentelor cu imunosupresive. Asistăm la o adevărată invazie de larve în viscere, peretele intestinal, ganglionii mezenterici, ficat, plămân, miocard sau chiar în sistemul nervos central.

Diagnosticul clinic este prezumtiv: în zonele endemice ne punem problema unei strongiloidoze în fața unui sindrom depresiv cronic cu eozinofilie de mică amplitudine. Diagnosticul de laborator este dificil, datorită numărului mic de larve pe care le depune zilnic fiecare femelă de parazit. Intensitatea parazitară este scăzută, mai ales în formele cronice de boală, în care suferințele sînt mai accentuate, contribuind la îngreuierea diagnosticului etiologic.

Identificarea larvelor în lichidul duodenal este inconstantă. Pentru examenul coproparazitologic, în cazul suspiciunii unei strongiloidoze, se vor efectua tehnici larvoscopice de concentrare (metoda Baermann este rapidă) sau culturi de larve, care dau rezultat mai tardiv (metoda Harada-Mori sau culturi cu cărbune în cutii închise), repetate de cel puțin 4—5 ori, la intervale de 7—10 zile, după administrarea unei doze laxative de purgativ salin (10 g sulfat de sodiu pentru adult) în ajun.

Tratamentul strongiloidozei este dificil. Utilizarea violetului de gențiană (Oxiuran) este depășită, datorită eficienței reduse și contraindicațiilor importante.

Tiabendazolul (*Mintezol*) este mai eficient și nu are contraindicații. Singurele precauții constau în administrarea medicamentului în afara programului de activitate, deoarece produce amețeli pînă la senzația de ebrietate. *Mintezolul* se prezintă sub forma de suspensie 20% sau tablete de 0,500 g. Se administrează în doze de 0,050 g/kilocorp/zi, fără a depăși doza de 3 g, pentru adult. Tratamentul durează 2 zile, doza zilnică divizîndu-se în două

prize care se iau la 30 de minute după mese: prima priză se va lua după masa de seară, iar cea de-a doua se va lua după micul dejun al zilei următoare. Tratamentul durează deci în total două seri și două dimineți. Tratamentul se poate repeta după 10 zile (vezi paragraful „Controlul după tratament”). Ca fenomene secundare se pot înregistra amețeli, dureri abdominale, greață, vărsături, somnolență (atenție în cazul administrării la autombiliști!), astenie, care dispar la întreruperea tratamentului.

Mebendazolul (vezi „Trihuriaza”) s-a încercat și în strongiloidoză, cu aceeași posologie ca în ascariază.

Controlul după tratament. Revenirea eozinofiliei la limitele normale după 7—10 zile de tratament este semn de vindecare posibilă. În cazul în care eozinofilele nu revin la normal, tratamentul se repetă, chiar dacă examenul coproparazitologic este negativ. Controlul parazitologic al vindecării este greu de realizat. Se utilizează metoda rapidă Baermann sau culturile în cutii închise. Examenul se face după 10, 20 și 30 de zile de la administrarea tratamentului și în continuare, lunar, timp de 10—12 luni.

Profilaxia constă în evitarea contactului cu colecțiile mici de apă poluată, peridomestice, precum și în evitarea piscinelor, strandurilor în lacuri poluate sau a scăldatului în rîulețele mici, băltoase, din zona colinelor joase din țara noastră.

TENIAZA DE CARNE DE PORC

Teniaza de carne de porc, parazitoză din ce în ce mai rară în țara noastră, este datorată prezenței cestodului *Taenia solium* în intestinul omului. Parazitoza se însoțește de tulburări clinice nespecifice, uneori moderate, dar care pot duce la o com-

plicație deosebit de severă — cisticercoza endogenă.

Răspîndire. Este o helmintiază în continuă descreștere, favorizată de creșterea porcinelor în condiții necorespunzătoare și de consumul de carne de porc fără control sanitar-veterinar. Parazitul este cunoscut sub denumirea populară de panglică sau cordea.

Morfologie. *Taenia solium* este un cestod mare, avînd o lungime de 3—5 m. La capătul mai subțire prezintă un scolex (cap) de 1 mm, ca o gămălie de ac, prevăzut cu ventuze și cîrlige, cu ajutorul cărora se fixează de mucoasa intestinală. Corpul, alcătuit din segmente (proglote) din ce în ce mai mari cu cît sînt mai departe de scolex, atîrnă în lumenul intestinal; ultimele proglote, numite bătrîne, prezintă în interior uterul plin cu ouă, care au la mijloc un embriofor rotund cu diametrul de 30—40 μ , alcătuit dintr-o coajă groasă și un embrion hexacant.

Ciclu biologic. Tenia trăiește în intestinul subțire al omului. Pe măsură ce parazitul crește, partea terminală se rupe sub forma lanțurilor de proglote, care se elimină odată cu scaunul. Gazda intermediară a parazitului este porcul, care ingeră fragmentele de tenie pline cu ouă. Din ouă ies embrionii hexacanți, care se prind de peretele intestinal și îl străbat, trec în circulația sanguină și ajung în mușchi, unde se opresc și se dezvoltă sub formă de larve veziculate numite cisticerci. Omul se infestează consumînd carne crudă de porc cu cisticerci. Aceștia se agață de mucoasa intestinală, cresc și, după aproximativ două luni de la infestare, încep să se rupă fragmente de tenie. Viermele trăiește 4—5 ani în corpul omului.

Simptomatologia digestivă și generală este nespecifică și se datorește acțiunii iritante locale a viermelui, precum și produșilor toxici și alergizanți ai acestuia. Teniaza se manifestă cu dureri abdominale accentuate sau vagi, greață, vărsături, tulburări ale poftei de mîncare (anorexie sau, dimpotrivă, bulimie), tulburări inconstante de tranzit intestinal. Uneori, se constituie un sindrom pseudoulceros. Pierderea în greutate, mici manifestări nervoase, o anemie moderată sau manifestări alergice pot să însoțească

semnele digestive. În aproximativ un caz din patru teniaza evoluează asimptomatic sau cu semne moderate, bolnavii fiind deranjați în special de eliminarea periodică a fragmentelor de vierme.

Diagnosticul este pus adeseori de către bolnavul însuși care observă fragmentele de tenie eliminate odată cu scaunul. Pentru a provoca eliminarea se administrează bolnavului un purgativ salin, care irită tenia și o face să se rupă. Fragmentul de tenie se va recolta cu grijă într-un borcan (prezintă un element extrem de periculos pentru om — vezi paragraful referitor la *cisticercoza* umană) în care se pune puțină apă pe fund, doar cît să nu se usuce viermele, și se transportă la laborator pentru stabilirea diagnosticului.

Examenul coproparazitologic nu dă rezultate satisfăcătoare, deoarece ouăle viermelui se pot găsi numai excepțional în materiile fecale, cu ocazia ruperii unui proglot în colon. Eozinofilia se constată numai în cazurile recente și poate ajunge la 20—30%. Intradermoreacția cu antigen de cisticerc este considerată pozitivă cînd papula de inoculare ajunge de 1,2 cm² după 10—20 de minute de la inoculare (reacții încrucișate cu teniaza de carne de vită, difilobotriaza, cisticercoza ș.a.).

Prognosticul poate fi sever, datorită posibilității cisticercozei endogene.

Complicații. Complicația foarte gravă a teniazei cu carne de porc este *cisticercoza endogenă*, parazitoză datorată prezenței în corpul omului a larvelor de *Taenia solium*, numite *Cysticercus cellulosae* — larve care în ciclul biologic obișnuit al parazitului se găsesc în musculatura porcului.

Cysticercus cellulosae este o larvă veziculară, ovală, albicioasă, de 6—8 mm lungime, care prezintă în interior un scolex de tenie.

Cisticercoza endogenă se produce prin autoinfestarea unei persoane cu propria tenie pe care o poartă. Astfel, în timpul unei vărsături, fragmente de tenie pot ajunge din intestin în stomac, datorită mișcărilor antiperistaltice. În stomac fragmentul de tenie este digerat împreună cu coaja ouălor pe care le conține, iar embrionii liberați din ouă reajung în intestin, străbat peretele acestuia și, pe cale sanguină, se răspîndesc în organism. Cisticercoza endogenă este masivă, deoarece numărul de ouă din segmentul de tenie digerat este foarte mare.

Cisticercii se pot localiza în orice parte a corpului, iar simptomatologia este legată de organul respectiv. Localizările musculare sau subcutanate sînt cele mai benigne. În formele vechi de infestare, larvele mor, se calcifiază și, radiologic, apar sub forma unor pete ovale, aproximativ de dimensiunea unui bob de grâu, diseminate în musculatură.

Localizările oculare sînt grave. Dezvoltarea unui cisticerc în globul ocular se însoțește de dureri locale, cefalee, tulburări de vedere, care se accentuează treptat. În unele cazuri, după scoaterea chirurgicală a cisticercului intraocular, cisticercoza are tendința să se refacă prin alte elemente larvare preexistente latent. O altă localizare gravă este cea cerebrală, însoțită de un sindrom tumoral intracranian, legat de stricta localizare a larvei. În spațiile subarahnoidiene cisticercul se poate dezvolta, avînd aspect polilobat; în acest caz poartă denumirea de *Cysticercus rhacemosus*.

Diagnosticul cisticercozei oculare nu ridică probleme, larva fiind ușor de reperat și de identificat la examenul oftalmoscopic. Cisticercoza cerebrală are un diagnostic dificil, etiologia bolii fiind uneori precizată numai operator sau la necropsie. Spre orientarea diagnosticului ne poate conduce în unele

cazuri eozinofilia sau reacțiile imunologice.

Tratamentul teniazei de carne de porc este obligatoriu, pentru a preveni cisticercoza endogenă.

Niclosamidul se prezintă sub forma comprimatelor de 0,500 g. Se administrează în doză unică și nu are contraindicații. Doza pentru adult și copii peste 8 ani este de 4 comprimate, pentru copii între 2 și 8 ani este de 2 comprimate, iar pentru copii sub 2 ani de 1 comprimat. Medicamentul se administrează dimineața înainte de a mânca, după ce seara în ajun s-a dat bolnavului un purgativ salin, iar în dimineața zilei respective tratamentului i s-a administrat o clismă evacuatoare. Doza de *Niclosamid* se divide în două prize egale, care se iau la interval de o oră. Medicamentul se fărîmîțează bine în dinți, iar la copii mici se administrează bine emulsionat în apă. După 2—3 ore de la ultima priză se dă un purgativ salin.

Tratamentul trebuie să fie urmat de inactivarea prin căldură a parazitului eliminat.

În cazul eșecului tratamentului medicamentos, se poate utiliza sămînța de bostan, sub formă de decoct în baie de apă (450 g miez într-o cantitate de apă o dată și jumătate). Lichidul obținut din pasta fiartă, degresat, se administrează *per os* foarte lent, timp de o oră, administrare urmată la 3 ore de un purgativ. Decoctul nu are contraindicații. Fenomenele secundare pot fi legate de o intoleranță digestivă relativă, precum și de unele manifestări de sensibilitate.

Tratamentul cisticercozei endogene este chirurgical. Ca tratament medicamentos se poate administra dietilcarbamazina (*Loxuran*), în doze de 0,006—0,10 g/kilocorp/zi, în cicluri de 5—10 zile, în funcție de forma clinică și sub protecție de cortizon și antihistaminice.

Controlul imediat al eficienței tratamentului se face prin examinarea în laborator a părții subțiri a parazitului și identificarea scolexului, în cazul în care parazitul a fost eliminat în primele 7—8 ore de la administrarea tratamentului (ulterior scolexul se distruge). Controlul tardiv al eficienței tratamentului se face după aproximativ 1—2 luni, prin observarea de către bolnav a eliminării eventuale de fragmente ale parazitului refăcut, în cazul în care scolexul a rămas prins de mucoasa intestinală.

Profilaxia constă în consumul de carne de porc controlată sanitar-veterinar, bine prelucrată termic. Combateră focarelor rurale constă în prevenirea contaminării porcilor cu fragmente de tenie (utilizarea closetelor igienice) și a infestării omului prin controlul sanitar-veterinar al porcilor sacrificați în gospodăriile individuale. În focare trebuie depistate și tratate toate cazurile. Educația sanitară în focare este obligatorie și eficientă și trebuie axată pe explicarea ciclului biologic al parazitului, precum și pe avertizarea pericolului cisticercozei endogene.

Profilaxia în masă constă în controlul sanitar-veterinar la abator — metodă care este întotdeauna eficientă, datorită faptului că cisticercoza porcină este masivă și ușor de recunoscut.

TENIAZA DE CARNE DE VITĂ

Teniaza de carne de vită se datorește prezenței cestodului *Taenia saginata* în intestinul omului și este însoțită de manifestări clinice nespecifice. Ca urmare a diferențelor importante privind epidemiologia, precum și a absenței complicațiilor de tip cisticercoză, s-a propus chiar o altă denumire pentru această parazitoză, și anume teniarincoză, după numele *Taenia-*

rhynchus saginatus, pe care îl mai are parazitul.

Răspîndirea acestei teniaze este mult mai mare decât a celei de carne de porc. În unele țări frecvența ei este în creștere, datorită sporirii consumului de carne de vită neprelucrată termic și dificultăților controlului sanitar-veterinar la abatoare.

Morfologie. *Taenia saginata* este asemănătoare cu *Taenia solium*, dar prezintă o serie de diferențe de amănunt, majoritatea fără importanță pentru medic; menționăm numai faptul că *Taenia saginata* este mai lungă, ajungînd la 6—10 m, iar scolexul este prevăzut numai cu ventuze, fără cîrlige.

Ciclu biologic. Tenia trăiește tot în intestinul omului, dar pe măsură ce parazitul crește, ultimele proglote, care au dimensiuni de 0,5—0,7/1,5—2 cm, se desprind separat. Datorită musculaturii lor dezvoltate, proglotele desprinse migrează unul cîte unul descendent prin intestin, forțează sfîcterul anal și părăsesc organismul gazdei între scaune, uneori în cursul nopții. Gazda intermediară este reprezentată de bovine.

Simptomatologia este asemănătoare cu cea a teniazei de carne de porc. Două particularități clinice sînt caracteristice și permit ca diagnosticul diferențial între cele două tipuri de tenie să fie făcut chiar de către clinician, fără serviciile laboratorului: prima particularitate constă în durerea de tip colicativ, scurtă, puternică, și care cedează odată cu trecerea proglotelor prin valva ileocecală. Aceste dureri sînt caracteristice în special perioadei inițiale a parazitozei; a doua particularitate o reprezintă eliminarea proglotelor izolate, unul cîte unul, între scaune. Proglotele prezintă mișcări lente de reptăție. Purtătorul de parazit simte și observă proglotele mișcîndu-se pe tegumentele fesiere sau coapse, uneori în cursul nopții. Proglotele se regăsesc pe lenjerie. Eliminarea se poate repeta în cursul aceleiași zile. Ușor de observat, proglotele au aspectul unor fragmente de macaroane turtite. Deseori însă, purtătorul de tenie nu identifică corect viermele.

Diagnostic. Proglotele eliminate sînt trimise la laborator pentru identificare, într-un recipient de sticlă, cu o linguriță de apă. Eliminarea de proglote se poate provoca prin administrarea unui purgativ salin.

Examenul coproparazitologic, eozinofilia, intradermoreacția (vezi „Teniaza de carne de porc”) sînt metodele de laborator folosite.

Examenul amprentei anale este metoda specifică diagnosticului teniazei de carne de vită; prin metoda Graham se pun în evidență ouăle rămase în urma trecerii proglotului prin anus. Prelevarea se face dimineața, înainte de defecare și de toaleta zilnică.

Tratamentul și controlul după tratament sînt aceleași ca în teniaza de carne de porc.

Profilaxie. Singura măsură constă în controlul sanitar-veterinar riguros al animalelor sacrificate în abatoare, metodă relativă ca eficiență, datorită faptului că cisticercoza bovină este discretă.

DIFILOBOTRIAZA (BOTRIOCEFALOZA SAU TENIAZA DE CARNE DE PEȘTE)

Difilobotriaza este urmarea prezenței în intestin a cestodului *Diphyllobothrium latum* (botriocefal) și se însoțește în general de manifestări clinice nespecifice și uneori moderate.

Răspîndire. Difilobotriaza este o verminoză regională. Izolat se întâlnește fie sub forma unor cazuri de import din zonele endemice, fie ca urmare a consumului de icre infestate sau, mai rar, de carne de pește crud, provenit din zonele endemice.

Morfologie. *Diphyllobothrium latum* este un cestod albicios mare, lungimea lui depășind uneori 10 m. Anterior, prezintă un scolex cu ajutorul căruia se fixează de mucoasa intestinală, iar cu restul corpului atîrnă în lumenul intestinal. Ouăle sînt ovale, cu dimensiunea de 70 μ , operculate și depuse de parazit în număr mare în intestin și apoi eliminate odată cu scaunul.

Ciclu biologic. Parazitul trăiește în intestin unde depune ouă, care apoi sînt eliminate odată cu scaunul și evoluează în mediul extern, în apă. Parazitul are două gazde intermediare succesive: prima este un răcușor de apă dulce, iar a doua un pește în care larva viermelui se localizează în mușchi sau în ovare. Infestarea omului se face ingerînd pește crud sau icre. Larva se fixează de peretele intestinal al omului, crește și devine adult. Primele ouă apar în scaun după cîteva săptămîni de la infestare.

Simptomatologie. Simptomatologia digestivă este nespecifică, asemănătoare celei din teniază. Printre tulburările generale se menționează pierderea în greutate, precum și anemia macromegaloblastică, de tip parabiermerian, dar care este extrem de rar întîlnită. Uneori, bolnavii manifestă amețeli și excitabilitate.

Diagnostic. Eliminarea unui fragment de botriocefal, ca urmare a unui prînz sărat sau a administrării unui purgativ salin, conduce la diagnosticul macroscopic, care nu prezintă dificultăți în zonele endemice, parazitul fiind recunoscut ușor de către purtător. Fragmentul eliminat se poate trimite la laborator într-un borcan cu foarte puțină apă. În mod obișnuit diagnosticul se precizează prin examen coproparazitologic prin metode directe sau prin metoda Kato-Miura; decelarea ouălor este inlesnită de numărul lor mare.

Tratamentul este asemănător celui al teniazei de carne de porc.

Controlul eficienței tratamentului imediat se face prin căutarea scolexului prin metode de laborator. Controlul tardiv se face prin 3—4 examene coproparazitologice la interval de 7—10 zile, începînd la aproximativ 20 de zile după tratament.

Profilaxia individuală este dificilă, majoritatea cazurilor fiind rezultatul infestării prin consum de icre, care nu pot fi prelucrate termic.

HIMENOLEPIDOZA

Himenolepidoza este o helmintiază contagioasă datorită unui cestod mic — *Hymenolepis nana*. Autoinfestarea permanentă în cursul bolii, are drept urmare, uneori, încărcări parazitare considerabile, însoțite de tulburări digestive și nervoase, precum și de rezistență la tratament.

Răspîndire. Este o helmintiază de colectivitate, cu un indice de contagiozitate inferior față de cel al altor parazitoze contagioase (oxiuraza, giardioza).

Morfologie. *Hymenolepis nana* este un cestod mic, cu lungimea de 2—4 cm. La un capăt prezintă scolexul, cu organele de fixare. Oul este oval, are 50—60 μ , embrionat, deci contagios.

Ciclu biologic. Viermele, localizat în jejun, este fixat cu scolexul de mucoasa intestinală, iar cu restul corpului atîrnă în lumenul intestinului. Pe măsură ce crește în lungime, proglotele finale se desprind și se distrug, iar ouăle pe care le conțin sînt puse în libertate și eliminate odată cu scaunul. Dacă ouăle sînt aduse la gură prin intermediul mîinilor murdare sau odată cu alimentele poluate, și sînt ingerate, embrionii din ele pătrund în vilozitățile intestinale, unde se transformă în larvă denumită cisticercoid. Stadiul de larvă este scurt, iar cisticercoidii, după cîteva zile, cad în lumenul intestinal, se prind de mucoasă, încep să crească și după cîteva săptămîni devin adulți și apar primele ouă în scaun.

Purtătorul de *Hymenolepis nana* își întreține parazitoza prin autoinfestarea externă — prin mîini murdare — și prin autoinfestarea internă, cînd embrionii ies din ouă chiar în lumenul intestinal al purtătorului și urmează ciclul descris mai sus. Prin acest mecanism, încărcarea parazitara se ridică considerabil, numărul de viermi putînd ajunge la cîteva mii.

Simptomatologie. Manifestările himenolepidozei sînt locale, provocate de iritația pe care o produc larvele și adulții în intestin, și generale — rezultat al acțiunilor toxice și alergice exercitate de paraziți. Manifestările digestive sînt nespecifice: inapetență, greață, uneori vărsături, dureri abdominale variate, în general moderate, uneori

diaree. Tulburările senzoriale pot apărea uneori ca modificări ale acomodării vizuale, dispărînd după tratamentul antihelmintic. În unele cazuri s-au citat tulburări nervoase mergînd pînă la crize convulsive, meningism. În mod obișnuit tulburările nervoase sînt moderate; frecvent, copiii sînt neliniștiți, neatenți, uneori prezintă cefalee și amețeli periodice.

Diagnosticul clinic este prezumtiv. Diagnosticul etiologic se precizează prin examenul coproparazitologic prin metoda directă, sau de concentrare prin flotație (Willis), sau în strat gros (Kato-Miura).

Tratamentul este dificil datorită încărcării parazitare ridicate și autoinfestării permanente. De aceea trebuie intervenit cu o dublă medicație: împotriva adulților din lumenul intestinal și împotriva larvelor din vilozități. După opinia lui Nitzulescu (1973), împotriva larvelor trebuie administrată *dietilcarbamazina* (Loxuran), care, se prezintă sub formă de comprimate de 0,050 g. Se administrează în doze de 0,010 g/kilocorp, timp de 5 zile. Tratamentul este continuat cu *Niclosamid*, care este activ împotriva adulților de *Hymenolepis nana*. Se administrează timp de 5—7 zile; în prima zi sînt indicate dozele din tratamentul teniazei de carne de porc, iar în zilele următoare dozele pe jumătate. Întreg tratamentul se poate repeta o dată sau de două ori la interval de 10 zile.

Controlul după tratament se face începînd după 14 zile de la ultima zi a tratamentului, prin 3—4 examene coproparazitologice la interval de 7—10 zile, utilizînd metode de concentrare.

Profilaxia constă în măsuri de igienă individuală și colectivă. Toți copiii trebuie investigați parazitologic înainte de a fi primiți într-o colectivitate și tratați pînă la sterilizare parazitologică.

FASCIOLOZA

Fascioloza se datorește prezenței parazitului *Fasciola hepatica* în ficat și se manifestă ca o hepatită toxi-infecțioasă în general moderată, uneori cu simptome accentuate, continuată printr-o suferință cronică de tip angio-colitic.

Răspîndire. Fascioloza este o zoonoză legată de pășunile umede. Foarte răspîndită printre cornute, infestarea omului este sporadică. Cazuri izolate sînt semnalate în special în zonele de munte, unde infestarea omului se face ocazional, bînd apă cu chisturi de parazit, sau, mai rar, consumînd salate sălbatice crescute la marginea bălților.

Morfologie. *Fasciola hepatica* este un trematod cu lungimea de 2—3 cm, prevăzut cu două ventuze. Comparativ cu celelalte ouă de helminți umani, ouăle de *Fasciola hepatica* sînt cele mai mari, avînd o lungime de 120—140 μ .

Ciclu biologic. Ouăle parazitului se elimină odată cu bila, iar prin materiile fecale ajung în mediul înconjurător. Gazda intermediară a viermelui este un melc de apă dulce-*Lymnaea*. După ce se dezvoltă în melc, larvele fie înoată libere în apă, fie se închistează pe plante. Ingerate odată cu plantele sau cu apa, parazitul iese din chist în tubul digestiv, străbate peretele intestinal, peritoneul, capsula Glisson, parenchimul hepatic și se stabilește în căile biliare. După 2—3 luni ajunge la maturitate și începe să depună ouă, pe care le identificăm în bilă și scaun.

Simptomatologie. Fascioloza evoluează în două faze. După o incubatie de cîteva săptămîni, se constituie treptat un tablou clinic de hepatită toxi-infecțioasă, determinat de migrația hepatică a parazitului. Tabloul clinic este în general moderat și caracterizat prin următoarea triadă simptomatică: febră + tulburări hepatice + eozinofilie. Febra neregulată, „în platou” sau cu ascensiuni în croșete, însoțește semnele hepatice (moderată hepatomegalie dureroasă, balonări, diaree alternînd cu constipație, uneori subic-

ter, anorexie). Bolnavul este astenic, pierde în greutate. Semnele alergice sînt în general intense: prurit, urticarie „în placarde”, uneori crize de edem Quincke. Semnele neurologice însoțesc, uneori, manifestările alergice.

Hematologic, se constată leucocitoză foarte ridicată, cu eozinofilie mare — în jur de 40—50%, uneori peste 70%. Viteza de sedimentare a hematiilor este crescută.

Radiologic, se observă o ridicare a diafragmului de partea dreaptă și, uneori, un epanșament pleural drept. După 2—3 luni simptomele cedează și bolnavul intră în faza a doua a bolii, odată cu instalarea parazitului în căile biliare. Tabloul clinic este cel al unei angiocolite sau colecistite cronice. Apar semne de obstrucție a căilor biliare, traduse prin crize dureroase hepatice, iradiate scapular, uneori urmate de subicter. Durata acestei faze este lungă (ani de zile), timp în care apar complicațiile. Eozinofilia, care a atins limita maximă către luna a 3-a a bolii, diminuează treptat, rămînînd mult timp la valori mici 5—7%, apoi se normalizează.

Formele clinice, în funcție de încărcarea parazitară, variază de la fruste, la grave. Uneori, în fața unui diagnostic clinic de litiază biliară, intervenția chirurgicală lămurește diagnosticul, punînd în evidență parazitul. Există și localizări aberante ale parazitului: cutaneo-musculară, digestivă, care determină forme clinice corespunzătoare. Localizarea buco-faringiană este atribuită consumului de ficat crud de vită parazitată.

Diagnostic. În faza de invazie diagnosticul clinic este important și se bazează pe triada febră + sindrom hepatic + eozinofilie. Diagnosticul etiologic nu se poate preciza în această fază, deoarece parazitul nu a început încă să depună ouă. Imunologia ne poate furniza date utile prin reacțiile de fixare a complementului, hemaglu-

tinare; precipitare în gel, imunofluorescență (rezultate pozitive până la diluții de 1/1 260, apar după 15 zile de la infestare). Intradermoreacția cu antigen preparat din vierme, este pozitivă, dar poate conduce la fenomene de șoc anafilactic. Laparoscopia exploratoare și punctia-biopsie hepatică pun în evidență leziunile de la suprafața ficatului.

În faza a doua de boală, diagnosticul etiologic poate fi precizat prin identificarea ouălor în bilă și în scaun. (Se vor diferenția ouăle de tranzit provenite din consumul de ficat de vită parazitată, administrând un purgativ salin și repetând examenul după 5 zile, în care timp bolnavul va păstra un regim alimentar fără ficat sau produse alimentare conservate care conțin ficat; diferențierea se poate face de asemenea prin tubaj duodenal, care exclude posibilitatea ouălor de tranzit.)

Diagnosticul diferențial este dificil: în faza inițială se face cu toate afecțiunile febrile cu manifestări digestive sau hepatice; în faza a doua a bolii — cu afecțiunile hepatice cronice sau ale căilor biliare (cancerul hepatic, litiaza biliară ș.a.)

Tratamentul se aplică sub supraveghere medicală, bolnavul fiind spitalizat.

Clorhidratul de emetină este activ mai ales în faza inițială a bolii. Se administrează injecții intramusculare din soluția 2%, în doze zilnice de 0,020—0,040 g emetină pentru adult, divizate în două injecții, timp de 10 zile. Contraindicațiile emetinei sînt nefrita, miocardita, vîrsta înaintată. Ca reacții adverse, determinate prin acumulare medicamentoasă, menționăm fenomene digestive (greață, vărsături, diaree), cardiovasculare (hipotensiune, tahicardie) sau chiar leziuni importante renale sau miocardice.

Dehidroemetina este mai bine suportată decît emetina. Se prezintă sub

formă de comprimate de 0,010 g și se administrează în doze de 0,001—0,002 g/kilocorp/zi, timp de 10—20 de zile.

Hexaclorparaxilol (Cloxil) este un produs hepatotoxic, care trebuie mînit cu prudență. Se administrează în doze de 0,040 g/kilocorp/zi, timp de 5 zile.

În cursul administrării oricărui medicament se pot agrava manifestările alergice prin distrugerea paraziților și resorbție de proteine. De aceea se asociază antihistaminice.

Controlul după tratament se face prin examene de bilă și materii fecale, repetate de 3—4 ori, eşalonate pe o perioadă de 1—2 luni.

Profilaxia constă în evitarea consumului de salate sălbatice, culese pe marginea colecțiilor de apă, sau a consumului de apă din izvoare de suprafață de pe pășuni.

PARAZITAZE RARE

Dintre helminții cosmopoliți care au drept gazdă intermediară insectele, trei au fost identificați în special la copii.

Hymenolepis diminuta — cestod cu lungimea de 40—60 cm — este un parazit obișnuit al șobolanului.

Dipylidium caninum — cestod parazit al cîinelui — are o lungime de 20—50 cm. Parazitul se elimină din corpul omului sub formă de proglote izolate de dimensiunile unor semințe de pepene galben, mobile.

Gongylonema pulchrum — nematod subțire, lung de 2—4 cm —, parazit obișnuit al animalelor domestice, a fost întîlnit ocazional la om sub mucoasa cavității bucale.

În zonele de munte se întîlnesc, uneori, cazuri de parazitare cu *Trichostrongylus* — nematod parazit al cornutelor. Infestarea omului se face

prin apa de băut poluată cu larve. Afecțiunea este benignă.

Diagnosticul se bazează pe identificarea ouălor în scaun, ouă asemănătoare cu cele de *Ancylostoma*.

Dintre bolile datorate trematodelor, în țara noastră au fost identificate:

Dicrocelioza, datorată parazitului *Dicrocoelium dendriticum* — frecventă la cornute, excepțională la om. Parazitul este mult mai mic decât *Fasciola* (sub 1 cm) și are două gazde intermediare, dintre care prima este un melc de câmp, iar a doua furnica de câmp, în care larva de dicrocel se închistează. Infestarea omului se face consumând alimente invadate de furnici. Dicrocelioza umană este mult mai benignă decât fascioloza.

La om, la examenele coproparazitologice se decelează deseori ouă de dicrocel de pasaj, fără semnificație patologică (vezi „Fascioloza”).

Opistorcoza se datorește trematodului *Opisthorchis felineus* — parazit al căilor biliare și, uneori, al celor pancreatice. Parazitul este mic (1—1,5 cm) și are două gazde intermediare, dintre care prima un melc de apă dulce și a doua un pește, în musculatura căruia se închistează larvele parazitului. Infestarea omului se face ca urmare a consumului de carne crudă de pește. În încărcările parazitare ridicate, boala se manifestă cu hepato-splenomegalie, fenomene de angiocolită, colecistită, iar în formele cronice poate apărea ciroza. Parazitul este răspândit în Siberia și Europa de răsărit. Este un parazit obișnuit al câinelui și pisicii.

Schistosomiaza intestinală este o prazitoză tropicală de import în țara noastră, care se datorește trematodului *Schistosoma mansoni*. Boala este răspândită în Africa și America Centrală și de Sud. Viermele este localizat în plexurile ve-

noase intestinale. Ouăle parazitului străbat peretele intestinal și se elimină prin materiile fecale. Boala se însoțește de manifestări digestive și, uneori, de complicații hepatice severe.

Tot prin trematodozele intestinale de import, în care viermii trăiesc în lumenul intestinal, se mai pot întâlni parazitări cu *Fasciolopsis buski*, *Heterophyes heterophyes*, *Metagonimus yokagawai* ș.a.

PROTOZOARE DIGESTIVE

Protozoarele care pot parazita aparatul digestiv sînt numeroase, iar localizarea lor diferită. Astfel, unele trăiesc în cavitatea bucală, putînd invada căile respiratorii sau cavități pulmonare preexistente: *Entamoeba gingivalis*, *Trichomonas tenax* (*Trichomonas bucalis*). În intestinul superior trăiește *Giardia lamblia*. Protozoarele din colon sînt cele mai numeroase: diferite specii ale celor patru genuri de amibe parazite ale omului, diferite flagelate și o specie dintre ciliate.

Simptomatologia infecțiilor cu protozoare este legată, în primul rînd de localizarea parazitului; există de asemenea semne generale care însoțesc infecțiile sau semne la distanță, deoarece unele protozoare, în afara cadrului ecologic digestiv, au tendința de a invada organismul, realizînd fie infecții difuze de organ, fie localizări metastatice, fie parazitarii generalizate pasagere, considerate accidentale, asimptomatice și probabil nefavorabile înmulțirii parazitului în ariile extraintestinale.

Dintre bolile datorate protozoarelor intestinale, cele mai importante sînt giardioza și amibiaza.

Pe lîngă protozoarele cu patogenitate cunoscută, există un număr de specii considerate în general drept incochine (exemplu *Dientamoeba fra-*

gilis, *Entamoeba coli*) și despre care s-a dovedit că pot totuși manifesta o acțiune patogenă prin intervenția unor factori favorizanți, fiind deci vorba despre o patogenitate condiționată.

Evoluția infecțiilor cu protozoare digestive este cronică, cu puseuri de exacerbare, intercalate cu acalmii de durată variabilă, în general fără tendință la eliminarea spontană a parazitului. Un comportament evolutiv aparte îl au coccidiile intestinale, care evoluează acut după un ciclu limitat în timp, urmat de vindecarea parazitologică spontană.

Tratament. Majoritatea protozoarelor intestinale sînt sensibile la medicamente care au la bază un grup chinoleinic sau un grup 5-nitroimidazolic.

Pe plan *epidemiologic*, infecțiile cu protozoare digestive sînt predominant contagioase, avînd în consecință un pronunțat caracter de colectivitate și fiind legate de o igienă defectuoasă. Pentru unele protozoare — de pildă *Giardia lamblia* — se constată pe plan mondial o curbă ascendentă a dinamicii infecțiilor.

GIARDIOZA (LAMBLIAZA)

Giardioza este o parazitoză contagioasă, cronică, care se datorește protozoarului *Giardia lamblia*, localizat în duoden și jejun, cu manifestări clinice nespecifice locale și uneori generale.

Răspîndire. Este o parazitoză cosmopolită, frecventă în special în colectivitățile de copii, unde incidența sa poate depăși 90%.

Morfologie. Este un protozoar flagelat, care se poate întîlni sub două forme: trofozoit și chist. Trofozoitul este piriform, are o lungime de 15–20 μ , prezintă doi nuclei și opt flageli. Chisturile sînt ovale, au o lungime de 10–14 μ , iar în interior se observă 2–4 nuclei și mănunchiul de flageli.

Ciclu biologic. Trofozoitii trăiesc în lumenul duodenului și al jejunului superior. Uneori, în infecțiile masive, la copii sau persoane debilitate, paraziții se pot răspîndi mai jos în jejun, ajungînd în ileon sau chiar în colon. La nivelul duodenojejunal, paraziții au tendința de a se fixa și de a pătrunde în mucoasă. Ei se înmulțesc prin diviziune. Periodic, are loc transformarea în chisturi, care se elimină în număr mare odată cu scaunul și reprezintă modalitatea de transmitere a parazitului de la o persoană la alta. Ele sînt contagioase, chiar din momentul eliminării. Ingerați odată cu alimentele poluate sau prin intermediul mâinilor murdare, paraziții se dechistează în tubul digestiv, iar trofozoitii rezultați se înmulțesc în noua gazdă; ulterior, începe formarea și eliminarea de chisturi. La animale s-a dovedit că parazitul poate depăși peretele intestinal și, purtat de circulație, poate ajunge în diferite organe, ceea ce ar putea explica unele manifestări clinice ale giardiozei.

Simptomatologie. Manifestările clinice locale și generale din cursul giardiozei sînt variate și nespecifice. Semnele obișnuite sînt de dispepsie duodenobiliară uneori de enterocolită. Frecvent bolnavii manifestă greață, vărsături, tulburări de tranzit, în special diaree în puseuri sau alternări ale diareei cu constipație. Durerile abdominale merg de la simpla senzație de jenă, pînă la adevărate crize dureroase, putînd simula ulcerul gastroduodenal sau apendicita. Giardia poate provoca o inflamație a căilor biliare prin mecanisme alergice, toxice sau iritative, cu stază consecutivă și ficat dureros și mărit. În cursul unei hepatite, giardioza concomitentă înrăutățește evoluția, contribuind la constituirea formelor trenante ale acestei boli.

Radiologic, se observă modificări funcționale și organice la nivelul stomacului și duodenului (inițial hipertonie, apoi hipotonie, evacuare rapidă sau încetinită, stază, îngroșări ale mucoasei).

Printre manifestările generale, simptomele nervoase sînt frecvente (cefalee, parestezii). S-au citat cazuri de echivalențe sau crize comițiale. Bol-

navii slăbesc, prezintă uneori astenie importantă; la copii se poate constata subdezvoltare. Fenomenele alergice, în special cutanate, sînt prezente. Se citează cazuri cu anemie, paloare, subfebrilități pasagere. Acțiunile toxică, alergică, precum și fenomenele de malabsorbție care complică unele cazuri de giardioză, explică în bună măsură manifestările generale.

Forme clinice. Giardioza se însoțește în cele mai multe cazuri — atît la copil, cît și la adult — de manifestări clinice, uneori foarte reduse, alteori moderate, iar în unele cazuri accentuate, îmbrăcînd forma unor afecțiuni grave duodenojejunale sau din sfera căilor biliare. Există de asemenea forme clinice inaparente.

Diagnosticul clinic este prezumtiv, datorită simptomatologiei nespecifice. Diagnosticul de certitudine se stabilește prin examenul lichidului duodenal și al scaunului. În lichidul duodenal, examinat imediat după recoltare, de preferat fără centrifugare, se pun în evidență trofozoii. Examenul coproparazitologic pune în evidență chisturile parazitului. (Este un examen dificil, care necesită experiență de laborator.) Deoarece eliminarea chisturilor este periodică, examenul coproparazitologic trebuie repetat de 4—5 ori, la interval de 5—10 zile, înainte de a da un rezultat negativ.

Tratamentul este dificil. Dispunem de mai multe medicamente, dar, deoarece nu sînt întotdeauna eficiente, sîntem obligați uneori să utilizăm mai multe scheme de tratament consecutive.

Metronidazolul se prezintă sub formă de comprimate de 0,250 g. Există mai multe scheme de tratament cu *Metronidazol*:

a) se administrează 3 comprimate/zi la adult, timp de 10 zile, asociind 3 drajeuri *Stamicin* a 500 000 u./zi. Pentru copii, dozele zilnice sînt de 0,015—0,020 g/kilocorp/zi.

b) Deoarece aceste doze sînt ineficiente în multe cazuri, s-a recomandat creșterea dozei la 4 sau 5 comprimate/zi pentru adult, iar pentru copii pînă la 0,025 g/kilocorp. Dozele mari se administrează cu prudență.

Metronidazolul este contraindicat în: discrazii sanguine, tulburări ale sistemului nervos central, crize convulsive, psihoze, sarcină — mai ales în primele trei luni —, afecțiuni hepatice grave.

Ca fenomene secundare în cursul administrării tratamentului se pot observa tulburări digestive, cefalee, amețeli.

Mepacrinul este un medicament activ în giardioză, dar trebuie administrat cu prudență. Se prezintă sub formă de comprimate de 0,100 g și se administrează după mai multe scheme:

a) *Mepacrinul* se poate administra ca singur medicament, timp de 5 zile. Sub vîrsta de 1 an doza este de 0,002 g/lună pînă la 10 luni. Peste 1 an doza este 0,020 g/an de vîrstă, pînă la vîrsta de 15 ani. La adult se administrează 0,300 g/zi. Doza zilnică se împarte în trei prize, care se iau după mese.

b) *Mepacrinul* asociat cu *Metronidazolul* în cură discontinuă se administrează în aceleași doze de mai sus, din 3 în 3 zile — în total 5 zile de tratament. În intervalele de pauză de cîte 2 zile, se administrează *Metronidazol* în dozele de mai sus. Tratamentul durează în total 15 zile. Se asociază *Stamicin*.

Contraindicațiile *Mepacrinului* sînt numeroase: afecțiuni hepatice, renale, nervoase, digestive, sarcină.

În cure prelungite apar fenomene secundare digestive, cefalee, insomnie, mialgii.

În prezent există medicamente ca *Tinidazolul* (*Fasigyn*), la care parazitul pare foarte sensibil. Se prezintă sub formă de comprimate de 0,500 g.

Doza totală pentru copil este de 0,050—0,070 g/kilocorp, administrată în 3—4 zile; doza zilnică se împarte în două prize, care se iau după mese.

Pentru adult, doza totală este de 2 g, administrată în 2—4 zile, doza zilnică fiind divizată în două prize.

Controlul după tratament se face prin 3—4 examene coproparazitologice, la 5—10 zile, începând la 7—10 zile după terminarea tratamentului.

Profilaxia este nespecifică și se încadrează în măsurile privind bolile parazitare contagioase cu poartă de intrare digestivă.

AMIBIAZA

Amibiaza este datorată protozoarului *Entamoeba histolytica* (sin. *Entamoeba dysenteriae*) și poate fi însoțită sau nu de manifestări clinice, dintre care cele mai cunoscute sînt dizenteria amibiană, colita nedizenterică, hepatita amibiană, abcesele amibiene hepatic, pulmonar, cerebral ș.a.

Răspîndire. Parazitismul cu *Entamoeba histolytica* este cosmopolit, dar amibiaza-boală nu se întîlnește în mod obișnuit decît în țările tropicale sau subtropicale, unde este endemică sau, mai rar epidemică. Cauzele pentru care are loc trecerea de la stadiul de simplu parazitism incolin la stadiul de amibiază-boală — și care practic are loc așa cum am spus numai în țările calde — nu sînt îndeajuns de bine cunoscute; sînt incriminați mai mulți factori, printre care asocierile bacteriene, contaminarea fecală sau particularitățile unor anumite tulpini de amibe.

În țara noastră amibiaza este cunoscută sub forma purtătorilor asimptomatici; există însă și rare cazuri cu unele manifestări clinice.

Morfologie. *Entamoeba histolytica* este un protozoar rizopod de 15—40 μ , care se deplasează cu pseudopode alungite. Ea se prezintă sub două forme: *forma minuta* (măsoară 15—20 μ), care trăiește în lumenul intestinal și produce chisturi rotunde de 12—20 μ , cu 4 nuclei; *forma magna* sau *histolytica* (20—40 μ), care se mișcă mai repede și nu produce chisturi.

Ciclu biologic. La majoritatea persoanelor parazitate, în tubul digestiv se întîlnește *forma minuta*, care este incolină, se hrănește cu faună și floră intestinală și se înmulțește prin diviziune. Chisturile produse de *forma minuta* se elimină odată cu materiile fecale. Ele sînt rezistente în mediul extern și reprezintă elementele de transmitere a amibiazei de la o persoană la alta. Contaminarea se face prin alimente, apă poluată sau prin mîini murdare. În noua gazdă parazitul se dechistează și se localizează în colon.

Patogenie. *Forma minuta* este nepatogenă. Cînd devine patogenă, amiba în *formă histolytica* lizează mucoasa intestinală cu o substanță care necrozează celulele epiteliale. Ca urmare mucoasa sîngerează, iar amiba fagocitează hematiile, devenind hematofagă. Ambele pătrund în submucoasă, unde continuă să se înmulțească și formează un abces care se infectează și se deschide printr-un mic orificiu spre lumenul intestinal — este abcesul cunoscut sub denumirea de „buton de cămașă”. În peretele intestinal ambele pot pătrunde în vasele de sînge, prin intermediul cărora pot ajunge la ficat sau mai departe în alte viscere, realizînd metastazele viscerale parazitare, care pot apărea la un bolnav cu antecedente de dizenterie amibiană sau pot constitui prima manifestare clinică a amibiazei.

Simptomatologia este foarte bogată, depinzînd de diferitele forme clinice pe care le poate îmbrăca amibiaza.

DIZENTERIA AMIBIANĂ

Dizenteria amibiană apare la un vechi purtător de amibe sau la o persoană recent contaminată, debutul său

fiind mai puțin brutal decât cel al dizenteriei bacilare. Durata debutului este variabilă.

Simptomatologie. Inițial tulburările sînt dispeptice (anorexie, oboseală, diaree banală sau scaune moi fără sînge). În perioada de stare este prezentă o triadă simptomatică: *durerile* — uneori discrete, localizate în epigastriu, alteori în crize violente cu frecvență variabilă, uneori însoțite de apărare abdominală; *tenesmele* apar fără eliminare de scaun sau cu foarte puține materii; uneori, apar tenesme vezicale cu polakiurie; *scaunele diareice* — mai puțin frecvente decât în dizenteria bacilară — ajung la 10—15 pe zi; în general, sînt scaune mucopurulente cu striuri de sînge, alternînd cu scaune lichide sau pastoase. Starea generală, care la început nu era alterată, se modifică, bolnavul are culoare pămîntie și devine anorexic, astenic și are insomnie. Abdomenul este meteorizat. La palparea ușoară se constată cadru colic dureros, mai ales la nivelul cecului și al sigmoidului.

Evoluția dizenteriei amibiene în țările endemice este subacută sau cronică, cu perioade de acalmie și recăderi, curmate uneori de complicații fatale.

După retragerea parazitului în lumenul colonului sub *forma minuta*, se constată o colită reziduală, cu tulburări de tranzit, dureri abdominale și, uneori, manifestări clinice la distanță.

Printre complicații pot apărea uneori hemoragii masive intestinale, perforații intestinale unice sau multiple, care survin într-un mod brutal, cu un tablou clinic de peritonită acută.

Diagnosticul clinic este simplu la un vechi purtător de amibe, care prezintă o recădere. În formele atipice diagnosticul este mai dificil și în acest caz **examele paraclinice și de laborator** sînt importante.

Rectosigmoidoscopia se practică cu prudență, mucoasa fiind congestivă, edemațiată, cu sîngerări mai discrete decât în rectocolita hemoragică. Leziunea caracteristică este ulcerarea unică sau multiplă, lenticulară, cu margini evazate și fundul cu depozit mucopulent, care se poate preleva cu ușurință și în care, la un examen microscopic, abundă amibe hematofage. În stadiul de colită reziduală aspectul este cel al unei inflamații banale, fără ulcerări sau sîngerări.

Radiologic, se observă o hiperspasticitate.

Diagnosticul de laborator, în faza acută, pune în evidență amibe hematofage în scaun. În fazele cronice, de acalmie clinică, se găsesc chisturi în scaun, iar uneori în scaunele neformate sau diareice se pot observa amibe de *forma minuta*. Pentru culturi de amibe pe medii de laborator se prelevă scaunul după administrarea unei doze de sulfat de magneziu. Imunodiagnosticul se bazează pe reacția de fixare a complementului, care este destul de specifică, și pe testul de imunofluorescență.

Diagnosticul diferențial se face cu dizenteria bacilară, care are un debut mai violent, cu vărsături, scaune mai numeroase, febră, cu alterarea mai accentuată a stării generale. Diagnosticul diferențial al formelor supracute de amibiază cu rectocolita hemoragică este elucidat de datele de laborator.

HEPATITA AMIBIANĂ ȘI ABCESUL HEPATIC

Hepatita amibiană și abcesul hepatic sînt cele mai frecvente metastaze viscerale și sînt însoțite de durere permanentă în hipocondrul drept și la baza toracelui, febră, hepatomegalie omogenă. Supurația hepatică este semnalată de evoluția mai accentuată.

a hepatomegaliei, puseuri febrile cu frisoane și transpirații, exacerbarea durerilor hepatice, „în pumnal“, declanșate la cel mai mic efort sau presiune. La palparea delicată se simt formațiuni tumorale pe suprafața ficatului, constatându-se și existența unor puncte extrem de dureroase.

Diagnosticul se impune cât mai din timp și se bazează pe **examene paraclinice**.

Hemograma arată leucocitoză masivă cu polinucleoză neutrofilă. Viteza de sedimentare a hematiilor este deosebit de importantă, deoarece creșterea ei în decursul unei amibiază intestinale semnifică o metastază parazită, în primul rând hepatică. V.S.H. se reduce sub influența tratamentului medicamentos în hepatita amibiană nesupurată sau în cursul drenării unei colecții hepatice. În ceea ce privește *probele hepatice*, se constată o scădere a factorilor de coagulare.

Imunodiagnosticul se bazează pe reacția de fixare a complementului și pe imunofluorescență.

Laparoscopia oferă imaginea unui ficat hipertrofiat cu aspect de hepatită banală în formele nesupurate; în stadiul de abces, situat într-o poziție accesibilă, colecția se vede direct, înconjurată de aderente. Puncția exploratoare pune în evidență puroi de culoarea ciocolatei, steril, eventual cu amibe decelabile.

Scintigrafia hepatică evidențiază în abces o imagine lacunară.

Diagnosticul diferențial se face cu ciroza hepatică, cancerul primitiv hepatic, chistul hidatic (diagnostic important, deoarece chistul hidatic contraindică punșionarea), abcesele bacteriene ș.a.

AMIBIAZA PULMONARĂ

Faza presupurativă a amibiază pulmonare poate fi de lungă durată și se manifestă printr-un tablou de conden-

sare pulmonară, cu dispnee ușoară, febră, dureri toracice, tuse cu expectorație — uneori cu striuri de sînge, dar fără amibe. În faza de abcedare durerea și febra diminuează odată cu apariția unei expectorații hemoragice, purulente și fetide, urmată de vomica amibiană de culoarea ciocolatei. Percuția delimitează o zonă de timpanism, iar auscultatoriu se percepe un suflu amforic.

Diagnosticul clinic nu este sugerat de antecedentele în care se evidențiază amibiaza intestinală sau posibilitatea epidemiologică a unei infestări recente. Diagnosticul etiologic se poate preciza uneori prin căutarea perseverentă a amibelor în expectorație.

Radiologic, se constată imagine hidroaerică și, uneori, epanșament pleural.

Imunodiagnosticul este prețios în absența probei etiologice.

ALTE LOCALIZĂRI METASTATICE ALE AMIBIAZEI

Abcesul cerebral este o complicație mai rară, survenită de obicei în urma altor localizări metastatice amibiene și are o evoluție dramatică.

Această localizare nu trebuie confundată cu meningoencefalita primitivă gravă cu amibe din genul *Naegleria*. Aceste amibe trăiesc în mod obișnuit libere în lacuri sau bălți, iar contaminarea omului se face la scăldat, pe cale nazală prin lama ciuruită etmoidală).

Amibiaza cutanată în jurul plăgii de evacuare a unui abces visceral; localizările splenice sau în alte viscere sînt de asemenea rare.

Tratamentul trebuie să țină seama de diferitele localizări ale amibiază. Amibele din tubul digestiv sînt sensibile la o serie de medicamente care acționează local, numite amibi-

cide de contact, de tipul *difetarsoniei* sau *oxichinoleinei*. Pentru localizările metastatice se utilizează amibicide difuzibile de tipul *dehidroemetinei*, care se prezintă sub formă de comprimate de 0,010 g. Se administrează în doză de 0,001 g/kilocorp/zi, timp de 6—10 zile.

Terapeutica modernă beneficiază de un amibicid în același timp de contact și difuzibil — *Metronidazol* — care se prezintă sub formă de comprimate a 0,250 g. Dozele zilnice pentru adult sînt de 1 500—2 000 g, administrîndu-se timp de 5—7 zile în dizenteria amibiană și de 7—10 zile în amibiaza viscerală, în asociere cu antimicotice de tip *Stamicin*. În formele grave de dizenterie amibiană se asociază *antibiotice*.

În amibiază este de asemenea activ *Tinidazolul* (*Fasigyn*).

Profilaxie. Dizenteria amibiană este o boală cu declarare și izolare obligatorii, fiecare caz fiind anchetat epidemiologic. Pentru persoanele expuse infecțiilor în zone endemice, un loc important îl ocupă măsurile igienodietetice. Se poate aplica tratamentul profilactic sau curativ cu oxichinoline (*Enterovioform*, *Mexaform*), realizînd totodată profilaxia metastazelor viscerale. Măsurile de profilaxie colectivă sînt comune cu cele pentru toate afecțiunile infecțioase digestive.

ALTE PROTOZOARE PARAZITE ALE TUBULUI DIGESTIV

În partea superioară a aparatului digestiv, în cavitatea bucală, se pot întîlni două protozoare: una este o amibă, *Entamoeba gingivalis*, a doua este un flagelat *Trichomonas buccalis* (*Trichomonas tenax*). Se constată în pioree alveolare, carii dentare, abcese, tartru, uneori în criptele amigdalene sau în cavernele pulmonare.

În intestinul subțire parazitează *coccidiile*, sporozoaare care determină enterocolite epidemice, cu evoluție acută și prognostic benign.

Simptomatologia este alarmantă, boala evoluînd cu febră, dureri abdominale, scaune diareice.

Numeroase protozoare parazitează colonul, majoritatea fiind incoline sau manifestînd o patogenitate condiționată. *Entamoeba coli*, amiba comună, poate întreține în unele cazuri o colită preexistentă. *Entamoeba hartmanni*, *Pseudolimax buetschlii* și *Endolimax nana* se întîlnesc cu o frecvență mai redusă. Printre amibele recent incriminate în etiologia unor manifestări alergice intestinale este *Dientamoeba fragilis*, precum și un alt parazit — *Blastocystis hominis*, destul de frecvent și al cărui loc în sistematică nu este încă bine precizat.

Dintre flagelatele parazite în colon, *Chilomastix mesnili* și *Trichomonas hominis* pot întreține sau determina o colită cu caracter cronic, evoluînd în puseuri, cu dureri abdominale și scaune moi, abundente. Rolul lor patogen devine manifest mai ales în asocieri parazitare.

Un protozoar cu patogenitate accentuată, rar întîlnit, este *Balantidium coli*. Este un parazit al porcului, contaminarea fiind profesională sau prin modul de viață. *Balantidium coli* determină colite cronice, evoluînd în puseuri, cu scaune diareice și tenesme. În unele cazuri, cînd rezistența organismului scade, poate determina forme de dizenterie balantidiană, cu scaune diareice numeroase, mucopurulente, sanguinolente.

Tratament. Amibele și flagelatele sînt sensibile la *Metronidazol*, administrat ca în giardioză. *Balantidium coli* este sensibil la antibiotice (*Aureomicină*, *Teramicină*) și la amibicide de contact (vezi „Amibiaza”). *Coccidioza* beneficiază de tratamentul cu amino-4-chinoline de tip *Clorochin* sau *Mepacrin*.

HEPATITELE ACUTE

Morfologia și funcțiile multiple ale parenchimului hepatic pot fi alterate de un număr mare de factori, printre care locul principal îl ocupă agenții vii, în special virusuri, agenți chimici și fizici, mai rar carențe alimentare sau tulburări circulatorii. Aceste alterări acute și deseori reversibile sînt numite generic hepatite acute. Din punct de vedere morfologic sînt caracterizate prin leziuni cu caracter degenerativ și necrotic ale celulelor hepatice și prin reacții de tip inflamator ale țesutului interstițial. Uneori leziunile hepatice sînt caracteristice unui anume agent etiologic (infiltrația grasă pentru alcoolul etilic), pentru alți agenți leziunile parenchimului hepatic sînt asemănătoare celor produse de virusuri. Din punct de vedere clinic, manifestarea principală este apariția unui icter cu bilirubină directă, însoțit în cazurile foarte grave de manifestări digestive și generale ce pot merge pînă la coma hepatică. Cel mai mare număr de hepatite acute sînt produse de virusuri și vor fi descrise, pe larg, în paginile imediat următoare (capitolul „Hepatitele virale“).

Dintre agenții chimici și medicamentosi ce produc hepatite, unii acțio-

nează ca toxici direcți față de hepatocit, alții produc colostază intrahepatică printr-un mecanism de hipersensibilitate, iar alții (în special medicamente) produc colostază cu icter, fără intervenția unui mecanism de hipersensibilizare.

Dintre substanțele chimice ce alterează direct hepatocitele trebuie amintite: tetraclorura de carbon, cloroformul, tetracloretilul, tetracloretanul, clorura de etil, clorura de metil, D.D.T.-ul, unii derivați benzenici ca trinitrotoluolul și dinitrofenolul, alcoolul etilic în cantități mari, unii derivați anorganici ai metalelor grele, ca arsenul, fosforul, manganul, aurul, fierul.

Din regnul vegetal o acțiune deosebit de toxică au unele substanțe ce se găsesc în ciuperci, pe primul loc situîndu-se muscarina din ciuperca *Amanita phalloides*.

Dintre agenții fizici, hipertermia, arsurile întinse, cîteodată dozele mari de raze Röntgen produc alterări hepatice cu icter.

Medicamentele folosite în terapeutică pot induce ictere prin mecanisme diferite: unele sînt citotoxice directe, ca uretanul, 6-mercaptapurina (sub-

stanțe folosite în terapia leucemiilor) și Novobiocinul (Nivecin). Numeroase medicamente produc — cu o frecvență ce diferă de la substanță la substanță, în funcție de doza și durata administrării — leziuni hepatice cu totul asemănătoare hepatitei virotice. Din acest grup fac parte: Iproniazida, Phenelazina, Izocarboxazidul (inhibitori ai monoaminooxidazei), Pyrazinamida, Rifampicina și Acidul paraaminosalicilic (substanțe tuberculostatice), Cincufenul și Zoxazolamina (antigu-toase), ca și unele sulfamide cu eliminare lentă — Phenindiona, Halotanul (anestezic).

Alte medicamente produc icter de tip colostatic. Unele dintre ele acționează printr-un mecanism de hipersensibilizare. Din acest grup fac parte Clorpromazina și derivații săi (uti-

lizați ca neuroleptice), Clorpropamida (antidiabetic), Nitrofurantoinul.

Derivații metilați de testosteron folosiți ca medicamente anabolizante, unele anticoncepționale, ca și sulfazina și methimazolul produc ictere colostatice când sînt administrate în doze mari și timp îndelungat, fără intervenția unui mecanism de hipersensibilizare.

Cunoașterea complicației hepatice produse de aceste medicamente — ce poate fi decelată chiar înainte de apariția icterului, prin dozarea repetată a transaminazei glutampiruvice (GPT) și a fosfatazei alcaline (pentru mecanismul colostatic) — este importantă pentru diagnosticul etiologic diferențial al icterelor și deosebirea celor medicamentoase sau toxice de hepatita virală, etiologie a hepatitelor acute cel mai des întîlnită și descrisă în capitolul ce urmează.

HEPATITA VIRALĂ

18-19

Hepatita virală este o boală infecțioasă specifică omului, produsă de două (sau, probabil, mai multe) *virusuri cu caracter hepatotrop* și care, introduse în organism pe cale digestivă sau, incidental, pe cale parenterală, provoacă o îmbolnăvire generală a organismului și *mai ales a ficatului*, manifestată prin simptome generale infecțioase, digestive și hepatice, însoțite sau nu de icter.

Termenul generic de *hepatită virală* se aplică în cazul hepatitei provocate de cele două tipuri de virusuri hepatice — A și B (identificate în mod sigur pînă acum):

Hepatita de tip A este hepatita epidemică cunoscută de mai mult timp, sub diferite denumiri: „icter cataral“, „icter epidemic“, „boala Botkin“ (în U.R.S.S.), „*infectious hepatitis*“ (în țările anglo-saxone) sau „hepatita cu incubăție scurtă“ (15 — 42 de zile).

Hepatita de tip B denumită și „hepatită prin ser omolog“, „hepatită serică“, „hepatită de seringă“, „hepatită cu incubăție lungă“ (50 — 180 de zile) și, recent, „hepatita cu antigene HBs“ (antigen Australia).

Nu există imunitate încrucișată între aceste două tipuri de hepatită (imunitatea este strict omologă).

În ultimii ani s-au strîns date care pledează pentru existența unui alt tip de hepatită virală — denumită provizoriu „**hepatita de tip C**“, al cărei virus este răspunzător de o proporție importantă a hepatitelor posttransfuzionale, precum și de unele cazuri de hepatită virală care nu se încadrează nici în tipul A, nici în tipul B. Se confirmă astfel concepția enunțată, încă din 1950, de școala românească de virologie (Nicolau și Cajal), care a susținut existența mai multor tipuri de hepatită virală, aparținînd unei familii de virusuri hepatice.

Hepatita virală a devenit, în ultimele decenii, o importantă problemă de sănătate publică pe plan mondial, ca și în țara noastră, datorită următoarelor factori:

— *morbiditatea crescută și persistentă* (între 200 și 300 de cazuri/100 000 de locuitori);

— *potențial important de cronicizare* (5 — 15% din cazuri);

— creștere a ponderii hepatitei de tip B — boală mai severă și cu tendință mai mare de cronicizare decât hepatita A (de 6 — 7 ori mai frecvent);

— consecințe economice importante prin spitalizare prelungită și o recuperare lentă, comparativ cu alte boli infecțioase;

ticule de 27 de nanometri, cu o simetrie cubică și morfologic asemănător picornavirusurilor sau enterovirusurilor (de tip ARN). Aceste particule au fost puse în evidență în scaunul bolnavilor de hepatită A la sfârșitul incubatiei și în perioada inițială a bolii. Identificarea lor s-a obținut cu

Tabelul Dg. I

Etapele cele mai importante în cunoașterea hepatitei virale

1942—1944	— Primele transmițeri experimentale reușite la om, cu filtrat de conținut intestinal (Voegt, MacCallum)
1943	— Introducerea termenilor de hepatită infecțioasă (epidemică) și hepatită prin ser omolog (serică)
1945	— Descoperirea efectului preventiv al γ -globulinelor asupra hepatitei epidemice (Stockes și Neefe)
1947	— Introducerea termenilor de hepatită cu virus A și hepatită cu virus B (MacCallum) și precizarea principalelor criterii deosebitoare
1945—1950	— Concepția pluralității hepatitelor (Nicolau și Cajal)
1950—1952	— Introducerea declarării hepatitei virale în mai multe țări, inclusiv România
Până în 1953	— 1500 de transmițeri experimentale obținute la om (voluntari)
1951	— Introducerea corticoizilor în tratamentul hepatitei virale
1956—1970	— Experimentele de la școala Wilowbrook atestă existența a două tipuri de hepatită: hepatita MS (hepatita A) și MS ₂ (hepatita B, Hb Ag pozitivă)
1965	— Descoperirea antigenului Australia de către Blumberg
1968—1974	— Multiple aplicări ale detectării antigenului Au (HBs) în: diagnosticul hepatitei B, stabilirea purtătorilor de virus sănătoși și altele
1971—1974	— Transmițeri reușite ale hepatitei umane la animale: virusul A la marmoset (animal-model), iar virusul B la cimpanzei
1975	— Dovedirea efectului preventiv al γ -globulinei specifice anti-HBs față de hepatita de tip B.
1976	— În stadiu experimental (pe animale): vaccin

— dificultăți încă nerezolvate pe plan terapeutic și profilactic.

În ultimii 30 de ani s-au obținut însă progrese importante în cunoașterea hepatitei virale (tabelul Dg. I) și este de prevăzut ca în câțiva ani să se obțină un vaccin eficace față de această boală.

Etiologie. Se cunosc pînă acum, în mod sigur, două tipuri de virusuri (A și B) agenți ai hepatitei virale umane, la care se adaugă un nou virus (virusul C) în curs de identificare.

Virusul hepatitei A a fost identificat recent sub forma unei par-

anticorpi specifici de la bolnavii cu hepatită A.

Virusul hepatitei A nu a putut fi cultivat pînă acum pe nici un mediu de cultură.

Boala experimentală s-a obținut la o specie de maimuțe: *Saguinus* (denumite „marmoset” sau „ouistiti”), precum și la cimpanzei.

Virusul se găsește la bolnav în sânge, tubul digestiv și în umori. Se elimină prin scaun (și probabil și prin urină), la sfârșitul incubatiei și în primele zile de boală (cel mult 2—3 săptămîni de la debutul bolii).

Virusul hepatitei de tip B nu a putut fi cultivat pînă acum.

Boala experimentală se obține la cimpanzeu. Date concrete despre acest virus avem însă astăzi prin decelarea, la bolnavii cu hepatită de tip B, a unui antigen specific denumit *antigenul Australia* și identificat astăzi ca *antigenul de suprafață al virusului hepatitic B* (HBs). Acest antigen se găsește în sîngele bolnavilor de hepatită de tip B, putînd fi decelat prin metode sensibile la 90 — 100 % dintre aceștia.

Morfologic, se prezintă sub forma unor particule sferice mici (22 mm) sau lungi, filamentoase. În celulele hepatice infectate cu virus se pun în evidență așa-zisele particule Dane (cu dimensiuni de 42 nanometri), care sînt considerate ca reprezentînd virusul hepatitic B (virionul). Particula Dane cuprinde două componente: la suprafață *antigenul HBs* (antigenul Au), iar în interior un *antigen central* (nucleocapsida virusului sau „core”, în limba engleză).

Virusul B se găsește în sîngele și umorile bolnavilor, precum și în saliva acestora. Persistența acestui virus la bolnavii cu hepatită B este mai îndelungată. Dacă antigenul HBs persistă peste 3 luni de la începutul bolii, este de așteptat ca persoana respectivă să rămînă *purtător cronic de virus* (respectiv de antigen HBs). Frecvența purtătorilor de antigen HBs aparent sănătoși este de 1—5 % în Europa și de 10—15 % în țările calde (Africa).

Rezistența virusurilor A și B este destul de mare față de agenții fizici și chimici. Aceste virusuri rezistă la alcool, precum și la clorinarea uzuală a apei potabile. Este necesară fierberea apei, presumabil contaminată, pentru distrugerea virusului. De asemenea, toate instrumentele medicale necesită o sterilizare minuțioasă — fie prin fierbere prelungită (15—30 de minute), fie, mai bine, prin autoclavare la 120° sau prin căldură uscată la 160° timp de o oră (după o prealabilă cură-

țire de substanțele organice, sînge etc.).

Epidemiologie. Hepatita virală este întîlnită pe tot globul, fiind una dintre bolile infecțioase cu cea mai mare răspîndire. Morbiditatea variază între 150 și 300/100 000 de locuitori. În ultimii 30 de ani morbiditatea prin hepatită B se află în evidentă creștere — în toate țările —, ajungînd să constituie la adult 40 — 50 % din totalul morbidității prin hepatită virală.

Hepatita de tip A apare în epidemii care afectează, mai ales, copiii și adulții tineri, boala lavînd o curbă sezonieră cu maximum de toamnă-iarnă, incidența minimă fiind primăvara. Se observă valuri epidemice multianuale la 5—10 ani.

Sursa de virus este numai omul (bolnav sau purtător sănătos de virus). În cazul hepatitei A nu se cunosc purtători cronici de virus, ca în cazul hepatitei B.

Modul de transmitere este prin *contact direct*, pe cale digestivă (fecal-orală), prin intermediul mîinilor murdare, consum de alimente contaminate. Se cunosc și epidemii hidrice datorite consumării apei de băut contaminate cu virus.

O altă cale de transmitere este cea parenterală, prin instrumente contaminate cu sînge infectat, ori prin transfuzii de sînge sau derivate de sînge care conțin acest virus.

Contagiozitatea celor bolnavi de hepatită A începe din ultima parte a perioadei de incubație și durează 14—21 de zile de la debutul clinic al bolii.

Receptivitatea este generală. Hepatita de tip A apare de regulă la copii și tineri. Boala conferă o imunitate specifică, omologă (nu există o imunitate încrucișată între cele două tipuri de hepatită).

Hepatita de tip B. Sursa de virus este numai omul. În cazul hepatitei B un rol important revine purtătorilor aparent sănătoși de vi-

rus B, care pot fi destul de numeroși în unele regiuni de pe glob (5 — 15%, în Africa, Taivan etc.).

Modul de transmitere este predominant *parenteral* prin inoculări s.c., i.m., i.v. de sânge prin ace contaminate cu virusul B, prin administrarea de sânge, plasmă, ser, trombină, fibrinogen sau produse de hematii contaminate cu același virus. Orice instrument medical, chirurgical sau stomatologic, contaminat cu produsele organice provenite de la un bolnav sau purtător de virus B, poate transmite boala.

Antigenul HBs — ca „marker” specific al virusului — se găsește și în salivă, spermă, secrețiile genitale. Astfel se explică transmiterea *intrafamilială, prin contact intim* (sărut, raport sexual), similară cu aceea a mononucleozei infecțioase, ceea ce complică și mai mult epidemiologia hepatitei de tip B. Se apreciază că circa 25% din cazurile de hepatită de tip B se transmit „neparenteral”.

Durata contagiozității, este mai mare decât în hepatita de tip A, mulți bolnavi continuând să adăpostească virusul și după vindecarea clinică. Circa 5 — 15% pot rămâne purtători de virus de durată.

Receptivitatea este generală.

Imunitatea se stabilește numai la unele persoane, în timp ce la altele, cu o reglare imună inadecvată, se înregistrează trecerea în forme de hepatită virală cronică (persistentă sau agresivă), cu prezența cronică a antigenului HBs.

Patogenie și anatomie patologică. După pătrunderea în organism — pe cale digestivă sau parenterală —, virusul hepatitei invadează ficatul, unde se produce multiplicarea maximă a virusului. Virusul produce în același timp și o boală generală a întregului organism, demonstrată prin viremie și simptome infecțioase generale și extrahepatice (articulare, eruptive).

Leziunile celulare hepatice se datoresc primordial virusului printr-un *efect citopatic direct*.

Evoluția hepatitei de tip B este *decisă de fenomene imunitare*, care contribuie la transformarea hepatitei virale de acest tip într-o hepatită virală cronică, cu cele două forme: persistentă și agresivă. În forma agresivă procesul de autoimunizare ar fi răspunzător de întreținerea și progresiunea bolii.

În concluzie, patogenia hepatitei de tip B cu evoluție cronică (5 — 15% din cazurile de hepatită B) se caracterizează printr-o infecție virală persistentă, determinată de o reglare imunodeficitară, condiționată probabil genetic.

Anatomopatologic se constată grade diferite de degenerescență celulară, mergând pînă la necroza completă din tabloul de atrofie acută hepatică. Concomitent se produce și o reacție inflamatorie a spațiilor porte, cu infiltrație de celule mononucleare și polinucleare de intensități variabile. Rezultă astfel un amestec, în proporții variabile, de alterări celulare și de procese interstițiale. Factorul major în patologia hepatitei îl constituie însă alterarea celulelor parenchimatose hepatice, din care rezultă tulburări ale variatelor metabolisme, cu modificările biochimice respective. Astfel, din necroza celulelor hepatice rezultă eliberarea în sânge de constituenți celulari ca: diferite enzime (transaminază, aldolază etc.), fier, cupru, a căror creștere în sânge servește elaborării diagnosticului de laborator al hepatitei. Metabolismul glucidelor, lipidelor și al proteinelor prezintă variate tulburări, dintre care cele ale metabolismului intermediar al proteinelor sînt de o deosebită importanță în patogeniza comei hepatice (hiperamoniemie, creșterea aminoacidemiei etc.). Se modifică de asemenea proporția de proteine plasmatică, crescînd β -glo-

bulinele și, în formele prelungite cu evoluție spre cronicizare, în special γ -globulinele. Modificările proteinelor plasmatică sînt utilizate în diferite teste de „disproteinemie” pentru diagnosticul hepatitei. Modificările metabolismului pigmentilor biliari, cu apariția icterului, constituie un aspect frecvent (dar nu obligatoriu) al alterărilor funcționale ale celulelor hepatice. Mecanismul producerii colostazei este mult discutat.

Evoluția procesului de hepatită se face de regulă (85 — 90% din cazuri) spre vindecare, cu restabilirea structurii și funcției hepatice — proces de refacere care necesită circa 4 — 6 luni. Vindecarea în hepatita de tip A este regulă (cronicizarea este excepțională sau, după unii, absentă). În hepatita B însă, într-o proporție variabilă (5 — 15%), procesul poate evolua spre hepatita cronică sau ciroză.

În cursul viremiei generale virusul se poate localiza și în alte organe (sistem nervos, plămîn, rinichi etc.), determinînd manifestări din partea acestora.

Simptomatologie. *Perioada de incubatie* a hepatitei (cu virus A) durează 15 — 42 de zile. În timp ce hepatita serică (cu virus B), are o perioadă de incubatie mai lungă (50 — 180 de zile).

Perioada preicterică. De regulă, hepatita începe cu o perioadă preicterică, în care domină simptomele generale de boală infecțioasă și unele simptome digestive. Foarte rar hepatita debutează direct, prin icter.

Uneori boala se poate rezuma la perioada preicterică, alcătuind *forma anicterică a bolii*. Perioada preicterică are o durată medie de 5 — 7 zile, cu variații de la cîteva zile la 2 — 3 săptămîni, ocazionînd adesea erori de diagnostic. Alteori, ea poate fi foarte scurtă (1 — 2 zile) sau atît de discretă, încît bolnavul nu o sesizează. Începutul este de regulă insidios și mult mai rar

brusc sau chiar alarmant și atipic, putînd simula gastrita acută, toxinfecția alimentară sau o stare febrilă de tip gripal.

Simptomele digestive sînt cele mai frecvente (prezente în 50 — 90% din cazuri) și constau în anorexie, însoțită de senzația de gust amar, grețuri și vărsături, dureri epigastrice cu caracter continuu (revelatoare pentru gastroduodenita inițială) și însoțite, de regulă, de intoleranță alimentară (vărsături), limbă saburală, constipație. Examenul obiectiv pune în evidență, pe lîngă durerile epigastrice, un ficat mărit, sensibil la apăsare. Cînd simptomele digestive domină tabloul clinic, se realizează *tipul digestiv al perioadei preicterice*.

Simptome generale. În majoritatea cazurilor (50 — 80%) apare febră de intensitate și durată variabile, în general nu prea mare (38°) și durînd cîteva zile. Uneori febra este discretă, încît nici nu este remarcată de bolnav. Adesea apar dureri musculare generalizate (curbatură musculară) și afectarea căilor aeriene superioare: coriză, faringită, laringobronșită. Cînd acestea domină simptomatologia, se realizează *tabloul pseudogripal al perioadei preicterice*.

În 20 — 30% dintre cazuri apar dureri articulare, uneori destul de accentuate, încît pot fi confundate cu cele din reumatism: *tipul reumatoid al perioadei preicterice*.

Simptome neuropsihice pot apărea frecvent în perioada preicterică: astenie persistentă, amețeli, cefalee, o senzație neplăcută sau de rău general, insomnie și irascibilitate — în astfel de situații debutul fiind confundat adesea cu astenia nervoasă.

Pot apărea *modificări cutanate*, sub formă de erupții de tip urticarian, morbiliform, scarlatiniform ori de tip eritem exsudativ polimorf. Excepțional s-au observat și erupții de tip purpuric, însoțite uneori de artralгии.

Manifestările de tip artralgie, urticarie și edem discrete sînt de *natură alergică* (asemănătoare cu simptomele din boala serului) și *sînt atribuite complexelor imune circulante*, alcătuite din antigenul HBs, anticorpi și complement.

Hipertrofii ganglionare discrete au fost consemnate în această perioadă, mai ales la copii și tineri. Splina este moderat mărită.

Perioada de stare (perioada icterică). Apariția icterului se însoțește, de regulă, de o atenuare a simptomelor generale și nervoase de boală infecțioasă din perioada preicterică, bolnavul încercînd o senzație subiectivă de ameliorare. De regulă febra încetează, temperatura bolnavului fiind normală la intrarea în această perioadă. Menținerea febrei se datorește fie procesului activ și evolutiv de hepatită, fie unor suprainfecții bacteriene ale căilor biliare (angiolite și colecistite) cu diferiți coci ori colibacili. În unele forme foarte grave de hepatită (distrofie acută hepatică), bolnavii prezintă hipotermie.

Icterul are o intensitate și durată variabile — în unele cazuri fiind discret și trecător, în altele prelungit și intens. De obicei, intensitatea icterului corespunde gravității hepatitei, fără ca să fie un indicator totdeauna fidel al gradului de severitate a bolii. Astfel, multe din cazurile subicterice prezintă o evoluție prelungită spre hepatita cronică și ciroză.

Urina devine de culoare portocalie-închisă, pînă la nuanța de „bere neagră” sau „acajou”. Concomitent, scaunele se decolorează, devenind gălbui, apoi cenușii sau total albe. Icterul se intensifică în primele 10—14 zile de boală, pentru ca apoi să retrocedeze treptat în următoarele 2 săptămîni, durata fiind în medie de 4 săptămîni. Icterul poate dura mai puțin de 14—21 de zile sau se poate prelungi peste 30—40 de zile în formele „colostatice” ale hepa-

titei. În funcție de recrudescența procesului de hepatită, uneori icterul poate prezenta variații în intensitate, însoțind accentuarea tulburărilor digestive. În majoritatea cazurilor, ficatul este mărit moderat (chiar 2—3 laturi de deget sub rebordul costal) și prezintă o sensibilitate dureroasă numai la presiune și la mișcări.

Splina este și ea moderat mărită și de consistență mijlocie.

Tabloul sanguin periferic arată constant leucopenie cu limfocitoză și ușoară monocitoză, apariția citorva plasmocite și discretă eozinofilie. Leucocitoza crescută apare numai în cazurile grave, cu iminență de comă hepatică și în cele cu suprainfecții bacteriene. *Viteza de sedimentare a hematiilor este normală sau chiar scăzută* (1—2 mm/oră), datorită probabil unui fenomen de hemoconcentrație.

Afectarea miocardului în cursul hepatitei epidemice este trecătoare și se manifestă (în circa 15—80% din cazuri) numai electrocardiografic, sub forma unor modificări ale segmentului ST și ale undei T (turtire sau aspect bifazic). Tensiunea arterială scade. Rinichiul nu este afectat net în cursul hepatitei obișnuite. Se constată, înconstant însă, o albuminurie ușoară și trecătoare, o hematurie discretă și mult mai rar cilindurie.

Simptomele neuropsihice (irascibilitate, apatie, tendință la depresie) se observă des la bolnavii cu hepatită.

În formele severe — cu leziuni pronunțate de necroză a parenchimului hepatic și însoțind o hipoprotrombinemie, uneori marcată — apar *hemoragii digestive, cutanate sau mucoase* (epistaxis, gingivoragii, metroragii, hemoragii diverse).

În mod variabil (5—30%) există prurit, a cărui intensitate este în general în legătură cu aceea a icterului și cu forma colostatică a hepatitei.

Perioada de declin. După o perioadă de ascensiune și apoi de stare a bolii (care durează în medie 3—4 săptămâni) se produce o regresie treptată — uneori mai rapidă, alteori mai prelungită — a simptomelor din perioada de stare. În perioada de declin a bolii pot surveni *recrudescențe*, caracterizate prin exacerbari ale bolii, cu intensificarea întregii simptomatologii; *acestea pot fi multiple, creînd aspectul unor „unde evolutive“.*

Perioada de convalescență. O determinare precisă a intrării în convalescență este dificilă, deoarece aceasta nu delimitează și completa vindecare a bolii, cu numai dispariția majorității simptomelor, procesul histopatologic de hepatită fiind încă prezent. Vindecarea histologică a ficatului necesită minimum 4—6 luni de la începutul bolii, în care timp este necesară încă o observație medicală atentă.

În convalescență se pot produce *recidive* la un interval variabil de la primul puseu (1—3 luni). Mai târziu se pot ivi și *reîmbolnăviri*, printr-o *reinfectie* cu un alt tip de virus (A sau B) decât cel răspunzător de prima hepatită.

În funcție de virusul incriminat, o diferențiere sigură clinică, între hepatita de tip A și cea de tip B nu este posibilă. Hepatita de tip B prezintă totuși o evoluție mai severă, cu letalitate mai mare și cu un potențial de cronicizare important. Pentru caracterele ce deosebesc cele două tipuri, vezi tabelul Dg. II.

Forme clinice. *Forma anicterică.* În această formă clinică *simptomatologia* se rezumă la aceea a perioadei preicterice a hepatitei comune: tulburări digestive, hepatomegalie dureroasă, artralгии și mialгии, astenie, urină hipercromă. Pentru formularea diagnosticului folosim și date epidemiologice, dar precizări ne aduc *probele de laborator* și în special testele enzima-

tice (transaminazele), urobilinogenul crescut în urină etc.

Deși, de obicei, formele anicterice corespund unei evoluții ușoare, totuși există dovezi care atestă existența unor forme anicterice cu o evoluție lent — progresivă spre ciroză și deci cu o excepțională gravitate. Există și forme *inaparente*, cu totul asimptomatice, mai frecvente, împreună cu cele anicterice, la copii.

Formele prelungite. Se admite că o formă de hepatită este prelungită când perioada de stare a depășit 30—40 de zile. Astfel de forme survin în circa 20 % din cazuri și se caracterizează printr-un icter pronunțat, care ia un aspect cenușiu-verzui, cu mucoase intens colorate în galben, slăbire pronunțată, hepatomegalie de consistență fermă, splenomegalie cu consistență crescută, persistența tulburărilor digestive și deseori oscilații febrile și prurit.

Patogenic, formele prelungite pot fi datorite fie unei colostaze (retenție biliară prin tulburări de secreție biliară, diskinezii biliare cu spasme sfincterice), fie, mai des, unui proces de hepatită prelungită, favorizat de antecedente luetice, alcoolism, diabet, hipertiroidism sau de o stare de denutriție anterioară (în special carențe de proteine).

Există și cazuri de „*hepatită acută*“ *persistentă*, cu vindecare completă în 1—2 ani, fără să treacă în cronicizare.

Forme clinice după intensitatea bolii. În afara formelor ușoare și comune există și *forme severe* de hepatită, care se anunță chiar de la începutul bolii, uneori cu o dezlănțuire deosebit de rapidă și brutală a simptomelor și putînd trece rapid în starea de *comă hepatică* (*formele „fulminante“ de hepatită virală*).

Coma hepatică apărută în cursul hepatitei virale constituie expresia clinică a unei insuficiențe hepatice, care

14-15

Tabelul Dg. II

Caractere de diferențiere a hepatitei cu virus A față de hepatita cu virus B (după M. Voiculescu)

	Hepatita virală de tip A	Hepatita virală de tip B
Agent etiologic	Virusul A Tulpina MS-1 Tulpina CR-326	Virusul B Tulpina MS-2
Incidența sezonieră	Toamna — iarna	Toate sezoanele
Vîrsta preferențială	Copii și adolescenți	Adulți și vîrstnici
Istoric de infecție parenterală	+	+++ (80%)
Istoric de infecție orală	+++	+ (20%)
Incubație	21—35 de zile (15—42 de zile)	50—180 de zile
Debut	Acut	Insidios
Febra	Scurtă (5—7 zile)	Lungă (10—20 de zile)
Artralгии și erupții cutanate	±	+++
Simptome digestive	Pronunțate	Moderate
Creșterea IgM	Frecvent crescute (200—700 u./ml)	Rar, creșteri ușoare
Testul MacLagan	+++	Negativ la început, apoi pozitiv
Persistența testelor crescute de TGP și TGO	20—30 de zile Vindecarea survine aproape constant	Durabil (20—200 de zile) Vindecare în proporție de 80—85%. Cronicizare și exitus în rest
Letalitate	0,2—0,5%	1—20%
Virusul prezent în:		
— salivă	Probabil din jumătatea a doua a perioadei de incubație și în stadiul acut	++
— sînge		Mai multe săptămîni din perioada de incubație, în stadiul acut și într-o proporție de 15—20% ulterior
Virus în scaun	Da (+++)	Nu
Antigen specific decelabil	Particule de 27 mm în scaun (test neintrat în uz)	Antigen HBs (Au)
Purtători cronici	?	Antigen „e”
Imunitate	Omologă și constantă	1—20%
		Omologă (prezentă în 75—80% din cazuri)
Profilaxie specifică:		
Imunoglobuline standard	Eficace	Inconstant; nesigur
Imunoglobuline specifice	—	Protecție
Vaccin	—	În experimentare

survine ca rezultat al necrozei parenchimului hepatic. Starea de comă se produce prin intoxicația sistemului nervos central printr-o serie de *substanțe neurotoxice* care apar în sînge, ca: derivați neurotoxici ai metioninei, produși de degradare ai triptofanului, scatoli, indoli, fenoli și acizi fenolici, sau prin creșterea peste pragul toxic a altor substanțe existente în sînge, cum este *amoniul* (care ajunge la valori mari de peste 500 μ /g%). În coma hepatică prin hepatită virală,

tulburările metabolice și biochimice care apar sînt foarte complexe. În cadrul tulburărilor metabolismului proteinelor — pe lîngă creșterea aminoacizilor și polipeptidelor în sînge și a celorlalte substanțe amintite —, creșterea *amoniemiei* constituie un factor important de intoxicație a sistemului nervos central. Hiperamoniemia rezultă atît din metabolismul proteic endogen, cît și din absorbția din intestin a amoniacului, provenit din transformarea substanțelor azotate sub in-

fluența enzimelor bacteriene. Alte tulburări sînt: dezechilibrul hidro-electrolitic, acido-bazic (acidoză), tulburările de coagulare etc. Un criteriu prețios ca precocitate (cu 2—3 zile înainte de agravarea clinică) și fidelitate diagnostică pentru hepatita severă constă în comportarea factorilor de coagulare și îndeosebi scăderea concentrației în protrombină sub 50%. Coma hepatică poate fi declanșată sau agravată de o serie de factori care intervin în cursul hepatitei: infecții supraadăugate, hemoragii digestive, intervenții chirurgicale, narcotice și hipnotice (mai ales morfină), toxice hepatice (alcool), substanțe azotoase în exces, doze mari de foliculină etc.

Tabloul clinic al comei hepatice

Simptomele de *precomă* constau în „microsimptome” psihice — insomnie, neliniște, agitație, tremurături fine ale mâinilor și astenie intensă, uneori halucinații, delir, amnezie —, accentuarea importantă a tulburărilor digestive — „fetor hepatic” (mirosul de ficat crud pe care-l exală bolnavii prin respirație), scăderea bruscă a dimensiunilor ficatului, sindrom hemoragic, alterarea stării generale.

În stadiul de *comă*, alterarea psihică progresează pînă la inconștiență și somn profund, din care bolnavul poate fi trezit doar temporar. Apare sindromul extrapiramidal.

În sfîrșit, ultimul stadiu este *coma profundă*, cu inexcitabilitate completă și pierderea completă a conștienței (tabelul Dg. III).

Tabelul Dg. III

Criterii pentru aprecierea precomei și a comei

Denumirea	Simptomatologia nervoasă	Gradul	Alte simptome
<i>Precomă cu semne incipiente</i>	Microsimptome psihice: insomnie, neliniște, agitație ușoară, tremurături fine ale mâinilor; astenie intensă	I	Fetor hepatic: sindrom hemoragic (concentrație în protrombină sub 50%). Scăderea dimensiunilor ficatului; sindrom digestiv intens; icter intens (foarte rar pal ori moderat); hipotermie sau hipertermie
<i>Precomă</i>	Alterarea netă a stării generale, somnolență, incoerență, halucinații, bizarerii, amnezie, stare confuzională, delir, dezorientare, tremor (asterix)	II	Sindromul digestiv se accentuează. Ficatul scade ca volum; fetor hepatic intens. EEG anormală
<i>Comă cu excitație</i>	Alterare profundă psihică, somn din care poate să fie temporar trezit; sindrom piramidal	III	Ficatul mult redus ca volum: tendință hemoragică accentuată. EEG prezintă modificări importante
<i>Comă profundă</i>	Simptome maxime ale comei, pierderea completă a stării de conștiență, inexcitabilitate completă	IV	Idem

trebuie recunoscut în etapa inițială, cînd măsurile terapeutice pot fi eficiente. De aceea se disting stadii de *precomă* și *comă*.

Hepatita epidemică la copii. Cu excepția sugarilor, hepatita la copii evoluează mai ușor decît la adult, formele ușoare, anicterice și

14-15

abortive fiind mai frecvente. Adenopatiile se întâlnesc mai frecvent decât la adult. Hepatomegalia este accentuată și mai persistentă. Forme grave (distrofii acute în special) pot apărea la unii dintre copii și în special la sugari.

Hepatita epidemică la vîrstnici este ceva mai rară, avînd de regulă o evoluție mai severă.

Hepatita epidemică la gravide. La majoritatea gravidelor cu stare de nutriție bună, hepatita epidemică evoluează favorabil. Totuși, hepatita în cursul ultimului trimestru al sarcinii poate evolua sever. Efectul hepatitei asupra sarcinii este nefavorabil, prin apariția unor defecte congenitale la copil — dacă hepatita survine în primul trimestru al sarcinii (deși mai rar în comparație cu rubeola) și prin frecvența nașterilor premature cu letalitate crescută neonatală — dacă hepatita a survenit în a doua jumătate a sarcinii.

Sechelele hepatitei virale sînt deosebit de importante și relativ frecvente. Ele constau în tulburări din partea căilor biliare (angiocolite, colecistite, diskinezii), hepatită cronică, ciroză și sindrom posthepatitic. Dintre consecințele tardive ale bolii, cele mai grave sînt desigur acelea care țin de parenchimul hepatic: hepatita cronică persistentă sau agresivă (cu mers spre ciroză). Cea mai gravă sechelă de hepatită este ciroza hepatică, care se dezvoltă treptat cu evoluție torpidă și alteori destul de rapid după o hepatită cu caracter „sclerogen”. Circa 5—15% din formele de hepatită virală pot trece în forme de hepatită cronică și 1—2% în ciroză. În special hepatita de tip B se cronicizează cu o frecvență de 6—7 ori mai mare decât hepatita de tip A. Uneori, pancreatita din timpul hepatitei poate fi urmată de diabet zaharat. Printre consecințele îndepărtate ale hepatitei de tip B, cu evoluție cronică și trecere în ciroză,

se numără și malignizarea procesului hepatitic, cu apariția de *cancer primar hepatic*.

Diagnosticul hepatitei epidemice trebuie să fie cît mai precoce. Diagnosticul pozitiv va consta în:

a) *Ancheta epidemiologică*. Se va interoga bolnavul în legătură cu eventualele contacte cu bolnavi de icter — nu numai acasă, dar și la locul de muncă, în deplasările făcute în afara localității, precum și în cursul unor internări în spitale, la consultații sau la tratament. Se vor cerceta posibilitățile de transmitere parenterală a virusului prin injecții diverse cu seringi și ace nesterilizate sau prin transfuzii de sînge ori plasmă.

b) *Datele clinice* constau în simptomatologia polimorfă a perioadei preicterice și a celei icterice.

c) *Date de laborator*. Pentru diagnosticul hepatitei de tip A nu dispunem în practica curentă de o metodă specifică de laborator. În scop de cercetare dispunem, totuși, de metode serologice specifice: *testul de imunoaderență și reacția de fixare a complementului*, prin care se pun în evidență anticorpii specifici anti-A. Cu astfel de metode s-a stabilit că 80—90% din populația adultă posedă anticorpi specifici anti-A (ceea ce demonstrează frecvența infecțiilor cu virus A, în forme aparente și mai ales inaparente).

Pentru diagnosticul hepatitei de tip B, dispunem de mai multe tehnici, de uz curent, pentru decelarea antigenului HBs (Australia), care este specific pentru diagnosticul acestei hepatite. O metodă de uz curent este *contraimunoelectroforeza*, prin care se pune în evidență antigenul în majoritatea cazurilor.

Teste mai sensibile sînt *hemaglutinarea pasivă inversă* (HAP) și *testul radioimunologic*. În prezent *hemaglutinarea pasivă inversă* este recomandată de O.M.S. ca metodă practică de elecție, pentru decelarea antigenului HBs.

Metode de laborator nespecifice. Leucograma este destul de caracteristică, evidențiind leucopenie cu limfocitoză, monocitoză și eozinofile și, uneori, apariția plasmocitelor (2—3%); limfocitele prezintă granulații azurofile. Viteza de sedimentare a eritrocitelor este scăzută sau normală.

Probele de laborator care pun în evidență tulburarea metabolismului pigmentilor biliari constau în cercetarea urobilinogenului și urobilinei în urină. Creșterea urobilinogenului în urină (care indică o leziune a parenchimului hepatic) este un test util și practic pentru diagnostic în perioada preicterică a hepatitei epidemice. Bilirubia în urină poate fi pusă în evidență prin reacția cu albastru de metilen sau, mai bine, cu reactivul Popper (soluție 1% de iod în alcool 96%), test mai simplu și mai sensibil. Se face cercetarea bilirubinei în sânge (normal 0,2 — 0,8 mg %). La început crește bilirubina indirectă și apoi cea directă.

Probele de disproteinemie, simplu de executat, pun în evidență dezechilibrul proteinelor plasmatică și tendința lor la floculare ori precipitare. De observat că aceste probe pot fi pozitive și în alte boli (în special inflamatorii). Proba cu timol este pozitivă în majoritatea cazurilor de hepatită epidemică. Poate însă lipsi la începutul cazurilor de hepatită de tip B. Testul turbidității la sulfat de zinc (Kunkel) și reacția Takata-Ara sînt utile în urmărirea evoluției cazurilor (tendință la cronicizare). Dintre testele enzimactice, în special cercetarea transaminazelor (transaminazele oxalacetică și piruvică — TGO și TGP) prezintă valoare în diagnosticul precoce al bolii și în formele anicterice, acest test fiind mult mai sensibil decît celelalte. În același scop se utilizează pentru diagnosticul formelor clinice inaparente, precum și pentru urmărirea evoluției ulterioare a bolii. Creșterea titru-

lui TGP precedă cu multe zile pozitivarea testelor de disproteinemie. În hepatita virală titrul TGP crește pînă la 1 000 u.i. sau peste 2 000 u.K.

Alte teste de laborator: *sideremia* (normal 70—120%) este crescută în hepatita epidemică (200—500 %), în timp ce în icterele mecanice este normală. Determinarea proteinelor plasmatică (prin electroforeză) este folositoare mai ales pentru a indica posibilitatea evolutivă de cronicizare a hepatitei, demonstrată îndeosebi de creșterea marcată a globulinelor și scăderea albuminei. Testele de coagulare și îndeosebi testarea concentrației în protrombină (dacă scade sub 50% și cu un răspuns slab sau negativ după administrarea parenterală a vitaminei K) indică o lezare gravă a parenchimului hepatic.

Puncția-biopsie a ficatului este un procedeu care dă rezultatele cele mai sigure în diagnosticul afecțiunilor hepatice, cu condiția să existe leziuni hepatice difuze. Deși nu constituie o metodă uzuală, este totuși necesară în „cazurile-problemă” de diagnostic și pentru urmărirea evoluției bolii.

Laparoscopia permite studiul vizual al ficatului și efectuarea unei biopsii sub control direct.

Tubajul duodenal arată în perioada de ascensiune a bolii o bilă decolorată și cantitativ redusă. Ca metodă de explorare a funcției biliare, tubajul duodenal este prețios pentru diagnosticul diferențial al hepatitei de icterele de altă etiologie.

Diagnostic diferențial. În perioada preicterică se face cu: gastrita acută, toxiinfecțiile alimentare, colecistita, apendicita, reumatismul poliarticular acut, urticaria, gripa, mononucleoza infecțioasă, nevroza astenică. În perioada preicterică hepatita trebuie diferențiată de culoarea în galben produsă de unele medicamente (atebrina), de aspectul galben „ca paiul” al cancerosilor, de cel „ca de coară” al bolnavilor

de anemie pernicioasă, de carotenemie (localizare pe palme, plante).

Problema care se pune apoi este aceea a diagnosticului diferențial al icterelor, pentru a stabili în care categorie se încadrează cazul respectiv: *icter prin hepatită*, *icter mecanic* (*posthepatitic*) sau *icter în cadrul unei anemii hemolitice* (*icter prehepatitic*).

Menționăm, rezumativ, cauzele principale ale icterelor:

Ictere prin hepatite (hepatocelulare):

1. *Virotice*: a) hepatita epidemică; b) hepatita în cursul mononucleozei infecțioase; c) hepatita din boala incluziilor citomegalice; d) hepatita herpetică; e) febra galbenă (boală tropicală).

2. *Bacteriene*: hepatita prin salmonelle (*Salmonella typhi*, *S. cholerae suis*, *S. paratyphi B, C*); hepatita din cursul pneumoniei, septicemiilor, leptospirozei (icterice), apendicitei, febrei recurente (sp. Obermeyer), al sifilisului secundar, al tuberculozei hepatice; icter prin infecții cu germeni diverși ale căilor biliare (angiocolita-hepatita fiind satelită procesului colecistobiliar).

3. *Prin protozoare*: amibiaza, malaria, toxoplasmoza.

4. *Prin medicamente*: se produc prin mecanisme variate: a) prin acțiune toxică asupra celulei hepatice (arsenicul, *Aspidium filix mas*); b) prin mecanism alergic ori colostatic: metiltetosteron (și alte substanțe anabolizante), clorpromazină și multe alte medicamente (Rifampicina, Hidraziida etc.).

Icterele mecanice (posthepatice) semnifică obstruarea completă a căilor biliare prin *calculi biliari* (numai 10% din cazurile de obstrucție completă): neoplasmul primitiv hepatic, al veziculei, al căilor biliare și al ampulei Vater; neoplasmul metastatic al ficatului (1/4 din cazurile de icter neoplazic) și neoplasmul capului de pancreas

(1/3 din cazurile de icter neoplazic); bride care comprimă căile biliare după operații; ascarizi în căile biliare; adenopatia din hilul hepatic; anomalii ale căilor biliare (la nou-născut).

Icterele hemolitice (prehepatice) cuprind marele lot al anemiilor (icterelor) hemolitice, cu mai multe grupe: *icterele hemolitice congenitale* prin tulburări în metabolismul bilirubinei (icter Gilbert etc.); *ictere hemolitice prin defecte în structura hematiei* (enzimopatii eritrocitare); ictere prin factori variați infecțioși (virali, bacterieni), toxici, imunologici.

Prognostic. Evoluția hepatitei este adesea înșelătoare sau greu previzibilă. Factorii de prognostic agravant sînt: vîrsta (sugarii mai ales și bătrînii), alcoolismul, hipertiroidismul, luesul, diabetul, afecțiunile gastrointestinale cronice (ulcer, colită), leziunile hepatice anterioare (infecțioase sau cronice). Hepatita posttransfuzională are adesea un prognostic mai grav. Expunerea la acțiunea unor toxice sau la activitate fizică intensă în cursul bolii agravează prognosticul. Dintre elementele de prognostic imediat, următoarele sînt mai severe: intensitatea fenomenelor digestive, apariția sau accentuarea fenomenelor nervoase, intensitatea și persistența icterului, micșorarea progresivă a ficatului, febra ridicată, alterarea testelor de coagulare, sindromul hemoragic. Letalitatea în hepatita A este de 0,3—0,5%, iar în hepatita B, de 1—5%.

Tratament. Nu dispunem de un tratament specific, eficace, în hepatita virală. În lipsa unei medicații etiotropice, tratamentul se bazează pe un ansamblu de măsuri nespecifice — medicație de susținere, simptomatică sau cu rol patogen —, care nu pot însă controla în mod satisfăcător cele două manifestări evolutive majore ale hepatitei virale:

— *hepatita cu insuficiență hepatică fulminantă* (coma hepatică);

— *hepatita cu evoluție spre cronicizare* care survine în circa 10—15 % din cazuri.

Pentru aceste motive și ținând seama de evoluția la început impredecibilă a hepatitei virale, *orice caz va fi tratat cu excesivă prudență de la început și considerat cu potențial sever, până la precizarea definitivă a formei clinice.*

Tratamentul formei medii de hepatită. Repausul la pat va fi cât mai precoce. Dieta trebuie adaptată la stadiul bolii și la toleranța gastrică în așa fel, încât să solicite la minimum funcțiile hepatice tulburate. Astfel, în perioada de instalare a bolii, când anorexia este un simptom predominant, iar toleranța gastrică mult scăzută, regimul alimentar va consta într-o hrană ușor digestibilă și absorbabilă, de preferință sub formă lichidă ca: sucuri de fructe, în special citrice, ceaiuri, zeamă de compot, sirop cu sifon, supe de zarzavat, lapte și iaurt. De îndată ce toleranța gastrică se restabilește, se asociază brânză de vaci, făinoase, crudități. Se va asigura un aport suficient de lichide (1,5—2 litri/24 de ore). În caz de intoleranță gastrică absolută, lichidele vor fi administrate pe cale parenterală (perfuzii lente de soluție glucozată 5%). Odată cu dispariția tulburărilor gastrice și revenirea apetitului, se va trece la o dietă de 2 000—2 500 calorii, echilibrată în factori nutritivi și care în esență va consta în glucide și proteine (din lapte). Aportul de proteine (circa 1 1/2 g/kilocorp/zi) va fi asigurat, mai ales, din proteine animale, care conțin aminoacizi esențiali: lapte de vacă și derivatele sale, iaurt și caș dulce. În a doua perioadă a bolii, când icterul a intrat în declin, se va adăuga carne albă de pasăre, vită, ori pește alb, sub formă de rasol ori friptă. Sînt permise de asemenea grăsimile proaspete, în cantitate de

30—40 g/zi, sub formă de unt, frișcă, smîntînă, untdelemn, precum și un consum normal de clorură de sodiu (cu excepția hepatitei cronice și a cirozei).

Tratamentul medicamentos va consta într-o medicație simptomatică minimală, dîndu-se după caz: poțiuni calmante cu novocaină, papaverină sau diverse spasmolitice de sinteză. Se vor administra și factori lipotropi — reprezentați prin: metionină, colină etc. — și diverse substanțe cu rol hepatotrop (acid orotic, fosfolipide, acid aspartic). Acestea sînt indicate îndeosebi la bolnavii de hepatită cu o stare de denutriție accentuată sau cu un deficit anterior în acești factori. În același scop va fi sporit și aportul de vitamine din grupul B: vitamina B₁ (100 mg/zi în unele cazuri), complexul B (în unele cazuri fiind suficientă administrarea de drojdie de bere), vitamina B₁₂; va fi suplimentat și aportul de vitamină C (200—500 mg/zi). *Cortico-steroizii nu sînt indicați în formele ușoare și medii de hepatită.* Antibioticele se prescriu numai în caz de suprainfecții bacteriene.

Tratamentul formelor severe și al cazurilor cu mare insuficiență hepatică (comă) trebuie aplicat cît mai repede prin recunoașterea atentă și timpurie a acestor forme. Bolnavii vor fi puși în stare de repaus absolut (pe cît se poate într-o secție de terapie intensivă) sub observație permanentă (echipă specializată). Se vor exclude toate medicamentele sedative care pot masca simptomatologia nervoasă care eventual s-ar putea instala, precum și medicamentele ce pot favoriza creșterea amoniemiei. Din dietă vor fi îndepărtate proteinele, permițîndu-se numai glucidele, de preferință sub formă lichidă, iar în funcție de toleranța gastrică alimentația orală se

va reduce la minimum (lichide cu lingurița) și se va recurge la alimentația parenterală. Hidratarea pe această cale se va realiza cu circa 3 000 ml/24 de ore, fracționat, și va consta în perfuzii intravenoase de glucoză 5—10%. În scopul de a scade producerea de amoniu din intestin și a se împiedica și resorbția de toxine produse de flora intestinală, se va administra (oral sau pe sondă duodenală) Neomicină 3 g/zi, aproximativ 5 zile. Tot în acest scop sînt utile și clismele evacuatoare și înalte. Se dau doze mari de vitamină B₁₂ (1 000 gamma în 24 ore), vitamină B₁ (100 mg de 3 ori în 24 de ore), vitamină C (1 000—2 000 mg/24 de ore) și vitamină K₁ (Fitomenadion). În formele severe este indicată corticoterapia intensă (Prednison 60—80 mg/24 ore sau hidrocortizon hemisucinat intravenos, 600—1 000 mg/24 de ore). Datorită efectului antiinflamator și antitoxic al acestor hormoni, majoritatea formelor severe se ameliorează. Se mai administrează soluții de arginină pe cale i.v., cu rol de a combate hiperamoniemia. Alte mijloace preconizate în coma hepatică sînt:

- exsanguinotransfuziile repetate (2—5 zile), prin care se pot obține recuperări din comă pînă la 30%;

- perfuzia sîngelui bolnavului printr-un ficat heterolog (de porc);

- circulația încrucișată cu sînge de la o maimuță (babuin);

- folosirea unui „ficat artificial“, pentru epurarea sîngelui bolnavului (hemoperfuzie extracorporeală prin membrane de cărbune sau de rășină).

Tratamentul formelor prelungite. Corticosteroizii își găsesc o indicație utilă în formele prelungite prin colestază. La medicația cu corticosteroizi se pot asocia produsele cu acțiune hepatotropă. În cazul în care icterul nu are tendință la retrocedare, se va recurge la dre-

najul biliar (tubaje duodenale la 2—3 zile interval), șocuri cu apă, blocajul splanholombar cu novocaină, administrarea de coleretice și colagoge.

Perioada de convalescență. Supravegherea convalescenței este esențială pentru viitorul foștilor bolnavi de hepatită, avînd în vedere că această perioadă corespunde unei vindecări încă imperfecte și că o reluare timpurie sau prea intensă a activității, sau erori mari de regim, pot contribui la trecerea hepatitei în curs de vindecare în hepatită cronică. Se vor lua hotărîri individualizate, apreciindu-se în fiecare caz timpul necesar convalescenței — și deci concediul respectiv —, în funcție de: forma clinică, starea la ieșirea din spital, factorii de teren pe care a evoluat hepatita, precum și felul muncii (greă, medie sau ușoară) pe care o va presta fostul bolnav, inclusiv factorii respectivi de mediu (eventual noxe hepatice). Într-o convalescență obișnuită trebuie recomandat bolnavului să păstreze un repaus relativ, o anumită dietă și, eventual, unele medicații pe cale orală: vitamine și, după caz, spasmolitice, coleretice. Tratamentul cu ape minerale nu este recomandat cel puțin 6 luni. Reluarea activității trebuie făcută treptat, cu program redus și cu folosirea timpului liber pentru odihnă. Dieta va fi continuată circa 6 luni.

Controlul medical periodic (cu program de dispensarizare) este indicat pe o perioadă de 6—12 luni și chiar de 2 ani în cazul hepatitei de tip B. O convalescență bine supravegheată medical și corect respectată de bolnav constituie o adevărată profilaxie a complicațiilor și sechelelor hepatitei și deci a incapacității de muncă.

Profilaxia hepatitei virale presupune o serie de dificultăți, datorite următorilor factori:

- *Complexitatea epidemiologiei acestei boli*, care, mai ales în cazul he-

patitei de tip B, prezintă posibilități multiple (parenterale și neparenterale) de transmitere a virusului B: inoculări accidentale prin diverse instrumente medicale și nemedicale nesterilizate, transfuzii de sânge și derivate, contact direct, transmitere veneriană, transmitere verticală (mamă-făt), transmitere prin vectori și, probabil, aeriană (în unele cazuri);

— *existența pe plan mondial a unui imens rezervor uman de virus* (se evaluează la 100 milioane numărul persoanelor purtătoare de virus B pe întregul glob);

— lipsa unui vaccin, datorită dificultăților de cultivare a virusurilor hepatitice.

Măsuri profilactice utilizabile:

a) *Față de sursele de infecție.* Identificarea tuturor surselor de virus (bolnavi cu forme clinice și subclinice, purtători sănătoși) constituie un obiectiv de dimensiuni considerabile și numai parțial realizabil, deși rezervorul de virus este reprezentat numai de om.

Pe lângă bolnavii cu forme acute, a căror depistare este mai ușoară, trebuie discutate și sursele de infecție *alcătuite din cazurile de hepatită cronică, cu antigen HBs prezent*, care trebuie izolate spațial sau cel puțin funcțional, în orice spital s-ar afla.

Purtătorii cronici de virus trebuie depistați, pe cât posibil, și instruiți asupra modului de comportare (conduită igienică, interdicția de a dona sânge etc.)

Izolarea bolnavilor este totdeauna indicată pentru o durată de 21 de zile (hepatita A) și chiar mai mult (pentru hepatita B), spitalizarea prelungindu-se în funcție de forma clinică (mai ales în cazul hepatitei B). Izolarea trebuie făcută separat pentru hepatita A și cea de tip B.

Declarare. Hepatita virală este o boală din grupa A, cu declarare nominală și precizarea, ori de câte ori este posibil, a tipului de hepatită (A sau B sau neprecizat).

Dezinfecția cuprinde măsuri curente și terminale, precum și de sterilizare a tuturor obiectelor și instrumentelor care au putut fi contaminate de bolnav, folosindu-se: apa și săpunul, alcoolul iodat 0,5%, cloramina sol. 2% (pentru obiecte), clorura de var 20% (pentru urină, fecale și sânge), formolizarea (pentru camere), fierberea (pentru vase și unele instrumente), autoclavarea (pentru seringi și alte instrumente).

Ancheta epidemiologică se practică la apariția fiecărui caz pentru identificarea sursei de infecție, a modului de transmitere a contactilor și suspecților eventuali.

b) *Față de căile de transmitere.* În această categorie sînt incluse toate măsurile de igienă personală și alimentară indicate în *profilaxia infecțiilor digestive*, precum și măsuri de sterilizarea întregului instrumentar utilizat în practica medicală, chirurgicală și stomatologică (stații centrale de sterilizare în fiecare spital, policlinică și dispensar).

Profilaxia hepatitei posttransfuzionale implică următoarele măsuri:

— depistarea și eliminarea din rândul donatorilor de sânge a purtătorilor de antigen HBs;

— utilizarea rațională a singelui și derivatelor de sânge;

— controlul riguros al preparatelor din sânge.

c) *Măsuri de protecție a celor receptivi.* Dispunem de o profilaxie specifică pasivă (și temporară) cu imunoglobuline. Față de hepatita A recurgem la protecția cu γ -globuline

standard (normale), în doză de 0,1—0,3 ml/kilocorp, est mai curind după contactul infectios. Indicațiile rămân restrinse la următoarele situații: contacti familiari, contacti în colectivități de copii, contactii de spital, inoculări accidentale (personal medico-sanitar), consum de apă contaminată, voiaj în ținuturi cu epidemie puternică de hepatită virală.

Profilaxia specifică a hepatitei B se poate obține cu imunoglobuline specifice anti-HBs (care conțin titruri înalte de astfel de anticorpi specifici), indicate personalului medico-sanitar expus sau persoanelor care s-au inoculat accidental.

Imunizarea activă cu vaccin contra hepatitei B se află în stadiul experimental.

HEPATITELE CRONICE ȘI CIROZELE HEPATICE

Terminologie — Nosologie. Deși era cunoscută mai demult ca *entitate anatomică* prin examenele necropsice (hepatita malarică, luetică ș.a.), noțiunea de hepatită cronică a intrat relativ târziu în concepția și terminologia clinică.

După 1940 — după apariția endemo-epidemiilor de hepatită epidemică în întreaga lume și în special în Europa, pe de o parte, și prin posibilitățile nou-apărute de explorare hepatică biochimică și în special histologică prin puncție-biopsie, pe de altă parte — noțiunea de hepatită cronică devine o entitate *anatomoclinică și biologică* posibil a fi recunoscută înainte de a ajunge în faza de ciroză.

S-au reunit astfel sub acest termen toate afecțiunile hepatice cronice cu *leziuni inflamatorii în ficat*, indiferent de cauza și patogenезa lor, și cu modificări variabile din punctele de vedere clinic și funcțional.

Lucrările lui H. Kalk, E. M. Tareev, H. Popper, ca și cele ale școlii românești (N. Gh. Lupu și V. Runcan, I. Bruckner, O. Fodor, T. Nicolaescu ș.a.) au contribuit la precizarea nosologică și nosografică a hepatitelor cronice.

Termenul de hepatită cronică este generic — se referă la totalitatea hepatitelor cronice; în realitate, din punct de vedere cazuistic, există *variate hepatite cronice*, ca hepatita cronică virală, luetică, alcoolică etc., hepatite cronice primitive și secundare, forme evolutive sau stabilizate etc., care fac mai propriu pentru clinică *pluralul termenului — hepatite cronice*.

Nu intră în cadrul hepatitelor cronice afecțiunile hepatice cu leziuni degenerative și distrofice ale hepatocitelor, cu depuneri anormale de diverși metaboliți (lipide, fier, glicogen, colesterol ș.a.), care constituie *grupul hepatozelor*, ca steatoza, hemocromatoza hepatică ș.a., având altă etiopatogeneză și evoluție clinică. Nu intră de asemenea în acest cadru *congestiile active sau pasive hepatice*, de obicei stări hepatice secundare unor tulburări digestive sau cardiace și caracterizate prin stază sanguină și limfatică în ficat.

Noțiunea de hepatită cronică se cere diferențiată de noțiunea de *ciroză hepatică*. În ambele afecțiuni sînt predominante și caracteristice procesele inflamatorii cronice interstițiale și difuze în ficat, dar aceste le-

ziuni respectă arhitectura lobulară în hepatitele cronice, procesele de distrugere hepatocelulară și de fibrozare fiind limitate și moderate; în ciroze aceste procese pătrund în lobuli, generează *necroze* și *fibroză progresivă* mutilantă, care disociază lobulii în fragmente, condiționează *regenerări nodulare* și modificări ale relațiilor topografice între spațiile porte, parenchimul hepatocelular și circulația hemolinfatică din ficat.

În fine, trebuie considerate ca *afecțiuni de graniță* hepatopatiile inflamatorii granulomatoase din unele *boli generale sau de sistem*, ca hepatitele cronice din limfogranulomatoza malignă, din unele reticuloze, leucoze, granulia tuberculoasă.

Noțiunile de hepatită cronică, hepatoză și ciroză hepatică nu se exclud și deseori leziunile respective *coexistă*. Coexistența acestor leziuni este frecventă și prin evoluția lor naturală de la hepatoză spre hepatite cronice și de la acestea spre ciroză.

Cirozele reprezintă astfel o fază avansată lezional a hepatitelor cronice. *Toate cirozele sînt precedate de o fază de hepatită cronică*, mai scurtă sau mai lungă, latentă sau manifestă clinic, iar hepatozele ajung la ciroză prin evoluția lor spre hepatoză — hepatită cronică. Procesele inflamator-fibroase caracterizează evoluția spre ciroză.

Desigur, nu toate hepatitele cronice ajung la ciroză.

Epidemiologie. Nu dispunem de studii epidemiologice suficiente pentru a avea o hartă corectă a răspîndirii și frecvenței hepatitelor cronice și cirozelor. Datele existente arată însă o creștere numerică a lor în ultimii 25—30 de ani, atît în mod absolut, cît și datorită posibilităților de diagnostic oferite de mijloacele de explorare funcțională și anatomică mult perfecționate.

Hepatitele acute virale din timpul celui de al doilea război mondial, ca și după această perioadă au lăsat în urma lor cazuri frecvente de cronicizare. În special hepatitele virale prin inoculare și prin perfuzii de sînge trec mai frecvent în stadiul de cronicizare și îmbracă deseori forme severe cirogene. În campania din Coreea, transfuziile cu sînge efectuate răniților americani s-au soldat în 50—70% din cazuri cu leziuni de hepatită acută, uneori latentă clinic.

Frecvența hepatitelor cronice este astfel *mai mare în țările cu mediu epidemic de hepatite virale*, precum țările din Europa Centrală, estică și sud-estică, din Extremul Orient și unele țări din Africa de Vest. În special țările care au fost teatrul luptelor din ultimul război mondial și care au avut și cele mai severe și lungi endemo-epidemii de hepatită virală sînt și astăzi în capul listei cu cele mai frecvente hepatite cronice și ciroze hepatice.

Se crede că *degradarea condițiilor de igienă și de alimentație*, ca și *favorizarea mișcărilor și contactelor unor mase mari de oameni* provocate de război au favorizat apariția epidemiilor de hepatită—boală cunoscută a fi însoțit și marcat multe dintre războaiele istoriei.

Din zecile de mii de cazuri de hepatită virală (morbiditatea 250—400/100 000) semnalate anual în țările menționate, admițînd o cifră medie de 8—10% cronicizări, se recrutează în fiecare an mii de bolnavi cu hepatite cronice, care se adaugă celor deja existente. Hepatitele virale trec în perioada contemporană printr-o fază de extindere geografică și de intensificare a virulenței infecțioase — procese cunoscute deja din istoria naturală a multor boli infecțioase.

Condițiile economico-sociale nefavorabile din multe regiuni ale globului favorizează, de asemenea, apariția hepatitelor cronice, prin *subnutriția popu-*

lației respective, ca în unele regiuni din India, Extremul Orient, Africa, Patagonia ș.a. Lipsa proteinelor biologice active din alimentație, ca și *dezechilibrele și penuria rației alimentare* duc la modificări distrofice hepatocelulare, în special la steatoză hepatică și, ulterior, la procese inflamatorii cronice. Este cunoscută hepatita cronică cirogenă a copiilor africani subnutriți denumită kwashiorkor, produsă de lipsa proteinelor animale din alimentație; de asemenea, ciroza foștilor prizonieri de război condiționată de subnutriție cronică.

În țările cu *consum mare de băuturi alcoolice*, în special de băuturi concentrate — ca Franța, Țările Scandinave, S.U.A., Anglia ș.a. — sînt frecvente hepatitele cronice grăsoase și inflamatorii care evoluează deseori pînă în faza de ciroză, în special în rîndul populațiilor cu carențe sau dezechilibre alimentare. Este probabil ca producerea hepatitelor cronice prin subnutriție sau prin excese alcoolice să fie favorizate și de asocierea leziunilor de hepatită virală — în special în regiunile unde există asemenea epidemii — sau de asocierea cu alte boli digestive, ca verminoze, colopatii cronice, maldigestie.

Hepatitele cronice și cirozele parazitare sînt frecvente în țările și regiunile endemice impaludate din sudul Asiei, Africa, America de Sud. Și aici frecvența hepatitelor cronice poate fi potențată de coexistența subnutriției cu hepatitele inframicrobiene.

Datele de mai sus sînt relevante și orientatoare pentru profilaxia hepatitelor cronice și a cirozelor.

Etiopatogenie. Hepatitele cronice și cirozele hepatice recunosc cauze și mecanisme de producere variate. În geneza și evoluția lor intervin doi factori principali, în *strînsă interrelație*:

1. *factorul exogen, cauzal*, declanșant al bolii, reprezentat de variații *agenți patogeni din mediul*

ambient — infecțioși, toxici, parazitari, nutriționali —, care produc la nivelul ficatului leziuni acute, secundar cronicizate sau leziuni primitiv cronice;

2. *factorul endogen, terenul reactiv la agenții externi*, care condiționează în special evoluția bolii și care este reprezentat de variate stări constituționale transmise genetic sau dobîndite, de ordin trofic, neuro-vegetativ, enzimatic, imunologic, endocrin.

Hepatitele cronice și cirozele hepatice sînt astfel boli *multifactoriale și pluripatogenice*. Deseori se asociază la același caz factori multipli etiopatogenici, simultan sau succesiv.

1. *Hepatitele cronice și cirozele declanșate de factori cauzali externi* sînt cele mai frecvente.

a) *Hepatitele cronice infecțioase* sau consecutive unei hepatite acute infecțioase se constituie prin cronicizarea leziunilor acute provocate de diferite *virusuri hepatotrope*, în special de tipurile A și B, ale hepatitelor epidemice. Mai rar intervin virusul mononucleozei infecțioase sau virusul citomegalic.

De asemenea, unele *infecții bacteriene* — ca luesul, tuberculoza, bruceleza ș.a. — se pot localiza la ficat, cu sau fără leziuni concomitente extrahepatice, și produc leziuni inflamatorii cronice, difuze sau granulomatoase.

Uneori faza acută de hepatită este frustă clinic, trece neobservată sau nerecunoscută și hepatita cronică consecutivă apare ca primitivă.

Un prim *mecanism patogenic* invocat în cronicizarea hepatitei acute a fost acela al *severității leziunilor inițiale*, care nu a permis o reparare și o regenerare suficientă a ficatului. Hepatitele acute cu leziuni necrotice severe și întinse, lobare sau sublobare, infecțioase sau toxice (PAS, cloroform, ciuperci, alcool ș.a.), trec frecvent în forme cronice. Este posibil ca în aceste

cazuri să intervină și un factor endogen, trofic defectuos.

În alte cazuri, în special când se pune în evidență existența antigenului Australia în ser și în ficat, s-a invocat persistența în ficat a agentului infecțios. Dacă persistența lui *Spirochaeta pallida* și a bacilului tuberculos în leziunile granulomatoase din hepatitele cronice luetice sau tuberculoase este demonstrată, persistența virusului în hepatitele epidemice nu are încă dovezi certe. Trebuie ținut seama însă și de lipsa actuală a unei metode de cultivare a acestui virus. Prezența antigenului Australia sau a antigenului asociat hepatitei (HAA) în citoplasma sau în nucleul celulelor hepatice din punctiile-biopsie, ale unor hepatite cronice, decelată prin imunofluorescență, face probabilă persistența agentului infecțios. Se știe că antigenul Australia este o substanță strâns legată de virusul hepatitei sau chiar o parte din însuși virusul respectiv.

Date din izvoare geografice variate arată că circa 20—30% din bolnavii cu hepatite cronice evolutive au antigen Australia prezent în serul lor. Este probabil astfel ca persistența virusului în ficat să ducă la cronicizarea leziunilor. Și în acest context este probabil că intervin factori ai terenului reactiv, factori imunologici în special, care nu asigură dispariția virusului și vindecarea leziunilor acute.

În ultimii 15 ani s-au adunat date clinice și mai ales de laborator, care privesc existența în serul unor bolnavi cu hepatite cronice a unor variați anticorpi: anticitoplasmici, antinucleari, antimitocondriali, anti-fibră musculară netedă, antitiroidieni etc. În special hepatitele cronice agresive, hepatitele lupoide și mai ales cirozele biliare primitive dezvoltă asemenea anticorpi. Unii dintre acești anticorpi au tropism pentru celula ductulară biliară sau pentru celula hepatică umană sau animală. Detectarea lor prin metoda

imunofluorescenței, ca și a fracțiunii C³ a complementului, la nivelul celulelor respective, arată natura imun-alergică a acestor procese. Nu se cunoaște antigenul care a suscitât elaborarea lor; se crede că ar interveni fie proteina virală, fie proteinele hepatocelulare degradate chimic, fie asocierea lor (haptene).

Este greu de precizat astăzi care este semnificația patogenică a acestor anticorpi circulanți. Sînt ei numai martorii biologici ai leziunilor cronice din ficat sau au acțiune hepatotoxică, respectiv imunotoxică? Și, prin aceasta, întrețin și agravează leziunile inițiale? Acești anticorpi circulanți nu au o specificitate de organ sau de specie; ei au tropisme pentru celule din variate țesuturi și de la variate specii animale (oaie, cîine, maimuță, șobolan). Prin unirea lor cu antigenii respectivi, formînd complexe antigen-anticorp, din care unele puțin solubile și puțin eliminabile, și prin precipitarea acestor complexe în țesuturi și respectiv în ficat, cu asocierea ulterioară de complement seric, histamină și alte substanțe active, anticorpii circulanți pot juca în unele hepatite cronice un rol în patogenizarea leziunilor.

Alte studii imunologice au arătat existența — în special în formele evolutive, agresive sau cirogene de hepatite cronice — a unor modificări ale limfocitelor circulante și tisulare de ordin morfologic și biochimic; bogăția lor în ARN și în γ -globuline, ca și transformarea lor în cultură în limfoblaști și plasmoblaști, respectiv în celule imunocompetente, pledează pentru existența unor procese imunologice de tip celular, întîrziat (de tip tuberculinic). Se admite astăzi tot mai mult că acestor procese imunologice prin celule limfoide sensibilizate li s-ar datora evoluția progresivă a unor hepatite cronice și ciroze.

S-a formulat astfel teoria patogenică imunotoxică, potrivit căreia la nive-

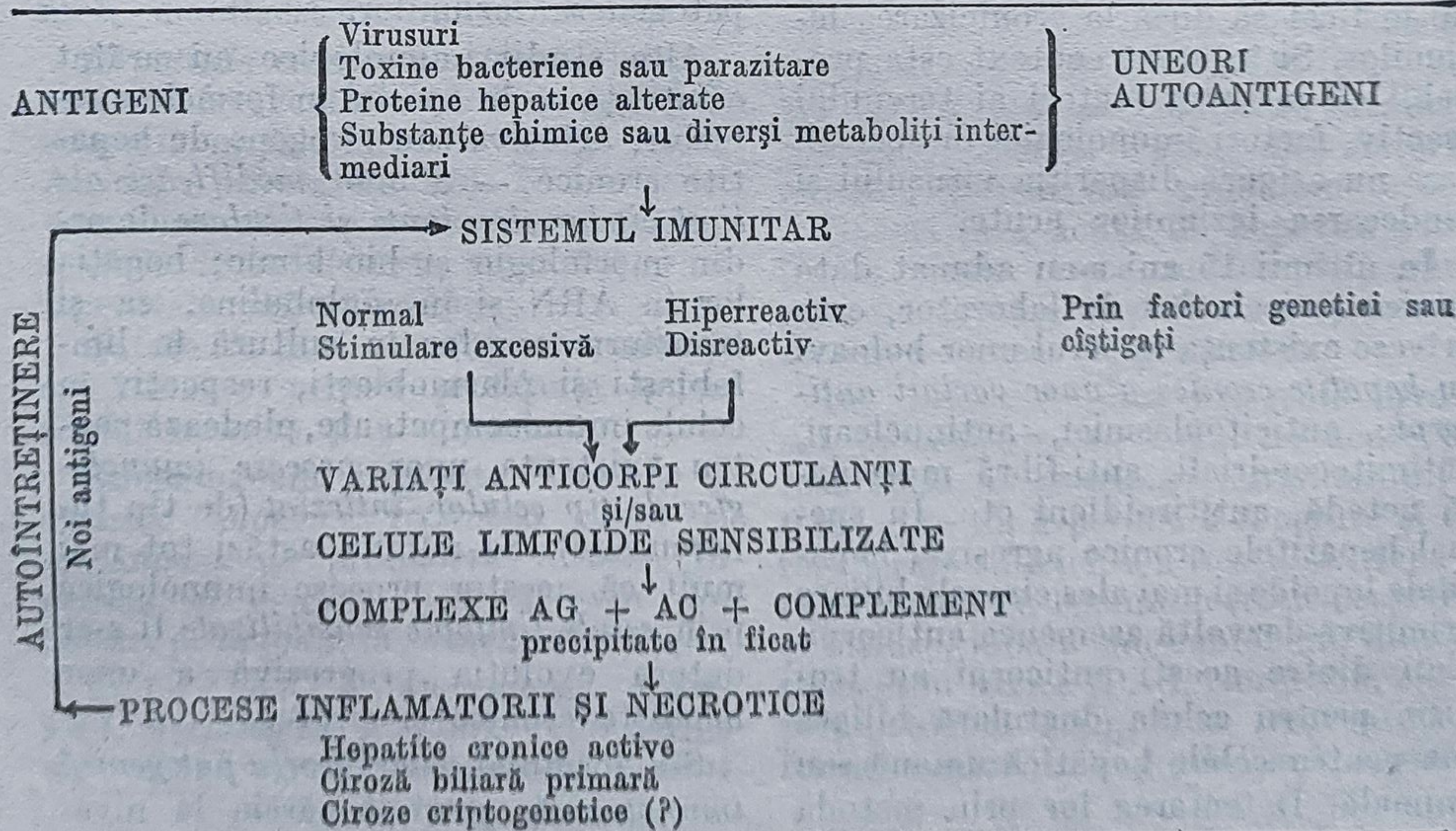
lul ficatului lezat apar *antigeni variați*, care intră în circulație și stimulează prelungit sistemul imunitar, ducând la *elaborarea de anticorpi și de celule limfoide sensibilizate*. Acestea ajung la ficat, precipită local sub formă de *complexe antigen-anticorp* și întrețin un proces inflamator cronic, cu producerea unor *noi antigeni*. Se întreține astfel un *circuit imunotoxic vicios*. Ficatul și organismul acestor bolnavi nu se mai apără corect de producții de dezintegrare hepatică, ci întrețin procese care atacă propriile țesuturi. Este *teoria hepatitelor cronice și cirozelor autoîntreținute imunologic*, susținută de R. McKay, H. Popper, A. R. Page și, la noi, de lucrările lui N. Lupu și V. Runcan, I. Bruckner, O. Fodor ș.a. Trebuie subliniată aici intuiția genială a lui Noel Fiessinger, care, în 1908, a emis primul ipoteza unor mecanisme agresive imunitare în geneza cirozelor hepatice, în perioada primelor cercetări de imunopatologie (tabelul Dg. IV).

b) *Hepatitele cronice și cirozele parazitare*, malarice, schistosomiazice, histoplasmozice ș.a., cu leziuni difuze sau granulomatoase, recunosc foarte probabil aceleași mecanisme patogene, unice sau asociate, ca și cele infecțioase și în care factorii imunotoxici joacă un rol important.

c) *Hepatitele cronice și cirozele hepatice carentiale sau nutriționale* sînt produse de perturbări biochimice în celulele și structurile interstițiale hepatice, datorite unor lipsuri sau dezechilibre nutriționale. *Alimentația săracă în proteine* de origine animală, dietele cu exces de grăsimi sau de hidrocarbonate, dar sărace în proteine (în acizi aminați esențiali), rezecția gastrică cu tulburări de malabsorbție consecutive, ca și lipsa din alimentație a unor *vitamine* necesare activității enzimelor hepatice — în special vitamine din grupul B — produc procese distrofice în ficat, în principal o *acumulare intracelulară de grăsimi*, mergînd pînă la necroze celulare, la o

Tabelul Dg. IV

Etiopatogeneza imunitară a unor hepatite cronice și ciroze hepatice



reacție inflamatorie infiltrativă în lobulul hepatic și la modificări chimice ale collagenului reticular. Se produce inițial o hepatoză, care evoluează spre hepatoză-hepatită cronică și, în unele cazuri, până la ciroză.

Experimental, prin artificii dietetice, se produc la animal steatoză, hepatită cronică și ciroză hepatică, după durata perioadei de alimentație neadecvată.

Recunosc acest mecanism distrofic și dismetabolic hepatitele cronice alcoolice, hepatitele cronice prin subnutriție globală sau selectivă (la populații subdezvoltate și subnutrite, prizonieri de război, bolnavi cu diete restrictive prelungite, în special prin boli digestive).

2. Mai rare sînt hepatitele cronice și cirozele în care predomină factorul etiopatogenic endogen. În acest grup intră hepatitele cronice și cirozele prin defecte metabolice înnăscute sau cîștigate, cum sînt hepatitele și cirozele metalotoxice, provocate de acumulări de fier sau de cupru în ficat, ciroza hepatolenticulară, ciroza hepatopancreatică sau diabetul bronzat, ca și cirozele din tezaurismoze, ciroza xantomatoasă ș.a., în care joacă rol un factor genetic biochimic, respectiv lipsa unor enzime necesare metabolismului intermediar hepatic. În aceste hepatite cronice și ciroze joacă rol principal terenul biochimic deficitar constituțional — defectul metabolic genetic.

Încărcarea excesivă a celulelor hepatice cu materiale biochimice nedegradabile duce la reacții inflamatorii infiltrative și necrotice, deseori evolutive spre ciroză.

Semne clinice și de laborator. Acest capitol, important pentru diagnosticul și prognosticul hepatitelor cronice și cirozelor hepatice, va fi prezentat detaliat, conform particularităților sale, în tratarea separată a celor două faze evolutive ale hepatopatiilor cronice.

Hepatitele cronice

Clinica hepatitelor cronice este variată. De la forme latente sau fruste, la forme medii (comune) și pînă la forme grave, cirogene, hepatitele cronice îmbracă un spectru larg de forme clinice. S-a simțit astfel nevoia unei clasificări.

După 1950 hepatitele cronice au fost clasificate după evoluția lor în hepatite cronice active sau evolutive clinic și biologic și hepatite cronice inactive, neevolutive, cu tendință la stabilizare. Din 1968, pe baza studiului leziunilor hepatice prin puncție-biopsie, s-a propus ca hepatitele cronice să fie grupate în hepatite cronice persistente, cu procese inflamatorii limitate la spațiile porte și fibroză redusă, și hepatite cronice agresive, cu leziuni inflamatorii ce pătrund în lobul și alterează progresiv structura lobulară, cu evoluție deseori spre ciroză. Recunoașterea acestor forme comportă uneori dificultăți întrucît nu sînt rare formele de trecere, iar puncțiile-biopsie nu sînt totdeauna concludente.

HEPATITELE CRONICE PERSISTENTE NEEVOLUTIVE, SAU INACTIVE, SAU COMUNE

S-a întrebuintat termenul de comune întrucît sînt cele mai frecvente, constituind peste 70% din totalul hepatitelor cronice. Se întîlnesc mai ales la adulți și vîrstnici, mai des la bărbați. Au evoluție lentă și persistentă — atît clinic, cît și lezional (tabelul Dg. V).

Simptomatologie. Debutul clinic este uneori legat de o hepatită acută infecțioasă sau toxică suferită anterior. Alteori, debutul este șters, insidios: dacă a existat o hepatită acută în antecedente, aceasta a trecut fără urmări aparente și s-a scurs un interval de cîtiva ani fără acuze subiec-

Clasificarea hepatitelor cronice

Hepatite cronice	<i>Forme etiologice</i> <i>Infecțioase</i> (post-) virale, bacteriene <i>Toxice</i> (alcool, medicamente, intoxicații alimentare ș.a.) <i>Nutriționale</i> (carențe și dezechilibre alimentare, sindrom de malabsorbție ș.a.) <i>Parazitare</i> (malaria, schistosomiază ș.a.) <i>Dismetabolice</i> (hepatoze-hepatite, sideroză, steatoză ș.a.) <i>Neprecizabile</i> (criptogenetice) <i>Mixte</i>	<i>Forme anatomoclinice</i> <i>Persistente</i> sau comune, sau inactive, sau neevolutive <i>Agresive</i> sau active, { lent evolutive, ci- sau evolutive, sau { rogene, lupoide, sple- progresive { nomegalice etc. <i>Reziduale</i> Fibroze inactive
---------------------	--	---

tive, pînă la apariția primelor semne de hepatită cronică.

Primele simptome sînt de obicei de ordin subiectiv.

Astenia fizică și fatigabilitatea la eforturi chiar mici, asociate deseori cu o stare de *astenie psihică*, cu scăderea puterii de efort intelectual și în special de concentrare, sînt printre cele mai frecvente simptome ale bolii. Se întîlnesc de asemenea manifestările unei *instabilități vegetative*, ca transpirații, crize tahicardice etc.; nu rareori bolnavii acuză o *jenă în hipocondrul drept*, uneori dureroasă, profundă, greu precizabilă, fie continuă, fie mai ales postprandial sau la eforturi. De asemenea, sînt prezente cîteva *tulburări digestive*, ca greață, greutate sau *balonări postprandiale*.

Semnele obiective ale bolii privesc modificările cutanate și hepato-splenice.

La nivelul tegumentelor se observă, uneori, *dilatații vasculare* sub formă de puncte sau stelute mici vasculare, pe frunte, gît sau jumătatea superioară a toracelui. Mai frecvente sînt *stările subicterice* conjunctivale intermitente, mai rar permanente. De asemenea, unele cazuri arată modificări de *cheiloză* pe fața orală a buzelor, sub forma unei mucoase roșii, lucioase și uscate.

Ficatul este în majoritatea cazurilor *moderat mărit*, depășește rebordul cu 1—2 laturi de deget, de *consistență crescută*, fără a fi dur, cu suprafața regulată și deseori *sensibil* la palpate. Uneori ficatul poate avea caractere normale, atît ca dimensiuni, cît și ca sensibilitate și consistență.

Splina este inconstant *mărită* percutor sau se palpează imediat sub marginea costală, de consistență crescută, nedureroasă.

Digestiv, bolnavii acuză *balonări postprandiale*, *flatulență*, *intoleranțe alimentare*, în special pentru grăsimi, și uneori scaune moi și decolorate. Deseori se constată aerocolie dreaptă, traducînd procese de fermentație.

Starea generală se menține modificată, fără pierdere ponderală, fără stare febrilă. Modificările clinice și de laborator se mențin ca atare timp îndelungat.

Hepatitele cronice persistente pot îmbrăca uneori *forme latente sau fruste clinic*, deseori necunoscute de bolnavi sau traduse printr-o simptomatologie vagă dispeptică, considerată de origine gastrică. La un examen atent se găsesc ușoare modificări hepatice, care conduc spre explorările hepatice de laborator. Tot în acest cadru de forme atipice se întîlnesc forme cu

manifestări clinice dominante de tip *astenic*, considerate inițial ca afecțiuni neuropsihice, dar și la care examenul ficatului și probele de laborator pun în evidență suferința hepatică.

HEPATITELE CRONICE AGRESIVE

Denumite și *active*, *evolutive* sau *progresive*, hepatitele cronice agresive reprezintă o minoritate — circa 20 — 25% din totalul hepatitelor cronice. Se întâlnesc la orice vîrstă, dar mai frecvent la adolescenți, adulți tineri și deseori la femei.

Simptomatologie. *Debutul* poate fi uneori în legătură cu o hepatită acută infecțioasă sau toxică, deseori severă, a cărei convalescență trenantă sau recidivantă a dus la faza cronică de boală. Alteori, hepatita cronică este urmarea unui consum abuziv de băuturi alcoolice, asociat cu o alimentație carentată sau dezechilibrată. De multe ori, anamneza este neelocventă.

Acuzele subiective sînt aproape totdeauna prezente prin manifestările *astenice*, *vegetative* și prin *jena dureroasă din hipocondrul drept* — aceleași manifestări ca în hepatitele persistente, dar de intensitate mai mare și deseori prezente în ansamblul lor la același bolnav.

Semnele obiective de boală conturează un tablou clinic relativ caracteristic prin varietatea manifestărilor hepatice și extrahepatice și prin intensitatea lor.

Subicterul conjunctival este permanent, uneori cu accentuări icterice tranzitorii, mai rar se observă și un subicter cutanat. *Cheiloza* este mai des întâlnită și mai evidentă. *Steluțele vasculare* sînt mai numeroase și mai dezvoltate în suprafață, cu mic angiompulsatil în centrul lor. Palmele arată deseori o stare de *eritroză* pe proeminențele tenară și hipotenară.

Deseori bolnavii au *epistaxis* repetat și *sîngerări gingivale*.

Hepatomegalia este constantă și măsoară 10—14 cm pe linia medioclaviculară. Ficatul depășește cu 1—3 laturi de deget marginea costală, în liniște respiratorie. Consistența este crescută, uneori dură, iar palparea produce jenă sau chiar dureri. Deseori suprafața ficatului lasă să se palpeze *neregularități nodulare*, în special la nivelul lobului stîng. Marginea inferioară a ficatului este fermă, se recunoaște cu ușurință, fără a fi tăioasă.

Splenomegalia este de asemenea aproape constantă și deseori cu dimensiuni ce permit palparea organului la 1—2 laturi de deget sub marginea costală. De consistență crescută, splina este deseori sensibilă spontan sau la palpate.

Tulburările digestive sînt frecvente prin scăderea apetitului sau inapetență, prin grețuri, balonări sau jenă epigastrică postprandiale, mai rar vărsături bilioase sau alimentare. Scaunele diareice alternează cu stări de constipație dureroasă. Abdomenul este dureros la palpate în epigastriu și hipocondrul drept, ca și de-a lungul cadrului colic. Intoleranțele alimentare sînt frecvente, în special pentru crudități, prăjeli, sosuri, mîncăruri grase.

Urinele sînt închise la culoare și în cantități reduse.

Semnele de insuficiență ovariană și fazele de amenoree nu sînt rare.

Starea generală este alterată în majoritatea cazurilor, constatîndu-se astenie fizică, indispoziție și depresiune psihică. Deseori apare o pierdere în greutate, uneori marcată, progresivă și nu întotdeauna legată de un aport alimentar insuficient.

Stările subfebrile tranzitorii sau de lungă durată sînt frecvente. La unii bolnavi apar artralгии, *rash-uri* cutanate sau erupții purpurice, semne de glomerulonefrită, lăsînd impresia unei boli sistemice cu o diversitate de manifestări extrahepatice.

S-au observat și cazuri de hepatite agresive fără un tablou clinic evident sau cu semnele discrete ale unei hepatite cronice persistente. În special hepatitele cronice agresive de origine nutrițională sau alcoolică îmbracă aceste forme relativ ușoare de boală și ajung la ciroză, fără a trăda clinic severitatea leziunilor hepatice evolutive.

Evoluția hepatitelor cronice agresive este frecvent *progresivă*, spre forme agravate de boală sau spre ciroză (fig. Dg. 4).

În cadrul hepatitelor cronice agresive evolutive sau progresive s-au observat și *forme particulare* ca:

— forme cu *icter cronic* sau cu *stări icterice recidivante*, cu scaune decolorate și urine franc icterice, cu hepat- și splenomegalie dureroasă și stări subfebrile prelungite. Tubajul duodenal aduce bilă slab colorată și în cantitate redusă, fără semne de infecție biliară. Icterul se prezintă sub forma

tive constatate în hepatitele cronice agresive și manifestările sistemice amintite mai sus. Se observă mai frecvent la femeia tânără și sînt caracterizate prin prezența de *celule lupice* în frotiurile de sînge periferic sau medular; evoluează relativ rapid, cu stări subfebrile și ictere repetate, spre insuficiență hepatică severă sau ciroză.

HEPATITELE CRONICE REZIDUALE

Hepatitele cronice reziduale, întîlnite mai rar, rezultă dintr-o hepatită cronică persistentă, mai rar agresivă, care a evoluat favorabil spre stingerea procesului inflamator infiltrativ, caracterizate morfologic printr-o *fibroză moderată, inactivă*, predominant portală.

Simptomatologie. Clinic, se găsesc puține semne hepatice sau generale. Deseori starea generală este satisfăcătoare, lipsesc simptomele subiective ale hepatitelor cronice, iar obiectiv

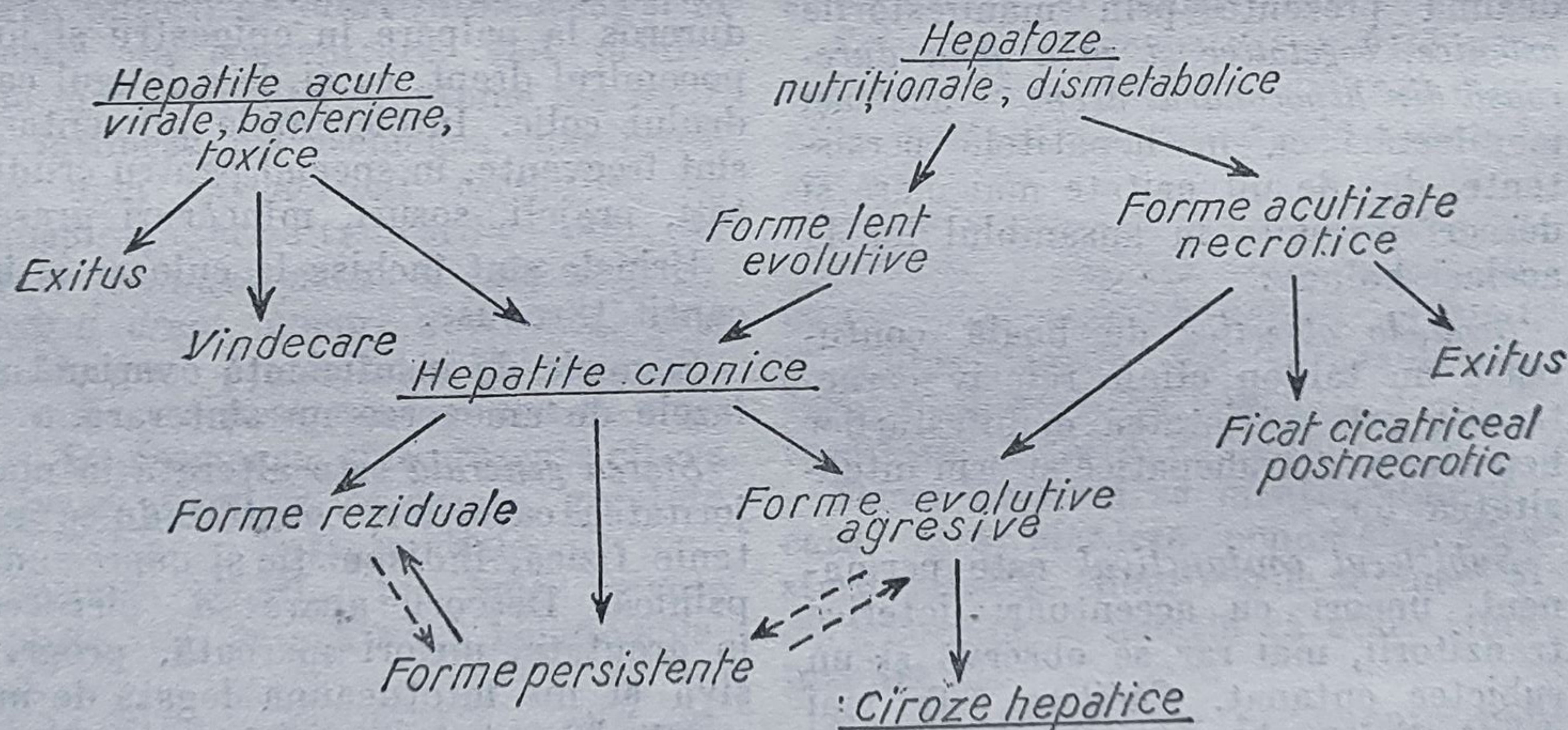


Fig. Dg. 4. — Evoluția hepatitelor spre forme cronice și ciroză (prezentare schematică).

unui icter prin *colostază intrahepatică*. Evoluția spre ciroză biliară nu este excepțională;

— forme de *hepatite cronice lupoide*: au manifestările subiective și obiective

se găsește un ficat normal sau ușor mărit, consistent, nedureros. Splina apare normală sau moderat mărită percutor. Pot fi prezente tulburări digestive gastrointestinale moderate. De-

seori boala este bine suportată și trece neobservată de bolnav.

Funcțional, ficatul revine la normal sau păstrează alterări ușoare reziduale.

Explorări și teste hepatice în hepatitele cronice. Procesele inflamatorii interstițiale, ca și alterările hepatoculare își arată prezența fie direct, prin explorări anatomice — macro- sau microscopice —, fie indirect, prin teste funcționale sau determinări biochimice.

1. *Sindromul hepatoprio* reunește modificările serice ale insuficienței hepatoculare.

a) Insuficiența sintezelor proteice în ficat se traduce prin hiposerinemie ($N = 55-60\%$ din totalul proteinelor) care se găsește în formele evolutive, agresive sau cirogene, iar intensitatea scăderii serinelor poate fi deseori correlată cu gravitatea leziunilor hepatice. *Hipoprotidemia* ($N = 6,7-8\text{ g}\%$) apare în formele severe de hepatite cronice și traduce o alterare gravă a ficatului. Mai rar se întâlnește o *hiperprotidemie* (peste $8,5\text{ g}\%$), rezultată din anomalii ale sintezelor proteice hepatice sau extrahepatice. În leziunile severe ale celulei hepatice se pune de asemenea în evidență scăderea *complexului protrombinic* (protrombină, proaccelerină, proconvertină), decelată prin testul Quick.

b) Insuficiența funcției de esterificare a ficatului este arătată de *scăderea fracțiunii esterificate* a colesterolului seric, fracțiune care reprezintă normal $70-75\%$ din colesterolul total. Această fracțiune ajunge la valori foarte scăzute în formele grave, cu necroze întinse și cu insuficiență hepatică severă.

c) Insuficiența *funcției antitoxice* sau de barieră hepatocelulară se explorează prin detectarea *proceselor de conjugare hepatică* — sulfo-, glico- și glicuronconjugarea în principal. Determinarea eliminării *acidului hipuric*

prin urine după administrarea de benzoat de sodiu — *per os* sau i.v. — constituie un test curent. De asemenea, dozarea în urine a unor *metaboliți hormonal* — de exemplu ai foliculinei — reflectă procesele de conjugare respective. *Retenția peste 8% la 45 de minute* a bromsulfaleinei administrate i.v. (5 mg/kilocorp) pune în evidență deficitul funcțiilor de captare, conjugare și eliminare biliară a respectivei substanțe.

2. *Sindromul inflamator* reunește modificările serice legate de procesul inflamator din ficat.

a) *Testele de labilitate serică*, în care se produc precipitări sau floculări ale proteinelor serice anormale puse în contact cu variate substanțe chimice, ca *testul cu timol* ($N = 1-4$ u.Mc Lagen), *testul Takata-Ara* sau *Mancke-Sommer* cu mercur, *testul Gros* cu mercur ($N =$ peste 1 ml și peste 2 ml soluție pentru flocularea reversibilă și, respectiv, ireversibilă), *testul cu sulfat de cadmiu* ($N =$ reacție clară) ș.a. sînt slab pozitive în formele inactive sau reziduale și franc pozitive în formele active sau agresive.

b) *Creșterea globulinelor serice*, în special a *gammaglobulinelor*, determinate chimic sau electroforetic, trebuie pusă în legătură cu hiperactivitatea țesutului reticuloendotelial hepatic, splenic și, probabil, medular. Creșteri electroforetice peste 30% ale gammaglobulinelor serice indică procese inflamatorii intense, active.

c) *Creșterea V.S.H.* peste 20 mm/oră și peste 40 mm/2 ore se remarcă de asemenea în hepatitele evolutive cu procese inflamatorii active.

3. *Sindromul de citoliză hepatocelulară* se referă la creșterea unor enzime serice de proveniență hepatică, cum sînt *transaminazele glutamoxalică* (TGO) ($N < 20\text{ u.i./ml}$) și, în special, *glutampiruvică* (TGP) ($N < 20\text{ u.i./ml}$), lacticdehidrogenaza ($N < 200\text{ u.i./ml}$), ș.a. existente normal în

citoplasma sau mitocondriile hepatocelulare și eliberate în ser prin modificările permeabilității membranei sau prin alterarea organelor celulare. Valorile activităților enzimatică ce depășesc dublul valorilor normale pot fi socotite ca indicatoare ale leziunilor hepatocelulare. În hepatitele cronice valorile enzimatică sînt moderat crescute.

4. *Sindromul colestatic* este caracterizat prin creșterea în ser a bilirubinei, fosfatazei alcaline și colesterolului total. Creșterea bilirubinei peste 1,2 mg%, a fracțiunii directe (conjugate) a acesteia peste 0,3 mg%, a fosfatazei alcaline peste 4 u. Bodanski sau 45 u.i./ml traduce retenția în organism a acestor substanțe, normal eliminate prin bilă. Colestaza poate fi intrahepatică, interesînd căile biliare mici (icter medical), sau poate fi produsă de obstrucția sau ocluzia căilor biliare extrahepatice (prin calculi, neoplasm etc. — icter mecanic sau chirurgical).

5. *Sindromul imunitar* corespunde unui fascicul de anomalii imunologice întîlnite relativ frecvent în hepatitele cronice active și în unele ciroze.

Deseori reacțiile pentru factorul reumatoid pot deveni pozitive. Frecvent se pun în evidență *anticorpi circulanți*, variați, anticitoplasmatici, antinucleari, antimitocondriali, anti-mușchi neted, reacția Bordet-Wassermann pozitivă ș.a., traducînd hiperactivitatea imunitară.

Cercetarea fenomenului L.E., a *aparității de celule lupice*, este întîlnită în unele forme evolutive de hepatită cronică, denumite hepatite lupoide.

Decelarea prin imunoelectroforeză a *antigenului Australia*, denumit și antigen asociat hepatitei (HAA), în serul unor bolnavi de hepatită cronică pledează pentru originea probabil virotică a bolii cronice, pornită de la o hepatită serică cunoscută sau necunoscută de bolnav.

6. *Explorările hematologice* privesc analiza cantitativă și calitativă a celor trei serii de celule sanguine circulante. Scăderea, uneori marcată, a hematiilor, leucocitelor sau a trombocitelor, izolată sau asociată, este întîlnită în special în formele splenomegalice ale hepatitelor cronice și indică existența unui *hipersplenism hematologic*, tradus clinic prin anemie și/sau manifestări hemoragipare. Medulograma arată în ce măsură este vorba numai de un proces de *citodiabază* sau de un proces de hiporegenerare medulară.

7. *Explorările morfologice* au o importanță deosebită.

Laparoscopia permite vizualizarea ficatului (dimensiuni, culoare, suprafață convexă, margine inferioară la nivelul ambilor lobi); de asemenea permite aprecierea stării veziculei biliare, a circulației peritoneale, ca și a splinei. Aspectul de ficat mare, pătat, cu marginea inferioară îngroșată și rigidă, corespunde hepatitei cronice, iar ficatul cu micro- (sau macro-) noduli și atrofie — stării de ciroză. Venele dilatate subperitoneale indică hipertensiunea portală din hepatitele cronice cirogene și ciroze.

Puncția-biopsie hepatică permite analiza microscopică a fragmentului de țesut hepatic scos, de preferință din lobul drept. Se pot aprecia structura țesutului, procesele inflamatorii, starea hepatocitelor și a sistemului kufferian, ca și starea canalelor biliare intra- și extralobulare. Astfel, se poate preciza existența leziunilor, ca și etapa lor evolutivă, în special dacă fragmentul scos este suficient de lung pentru a permite secțiuni multiple și a prinde variate aspecte portale, periportale și lobulare. Puncția-biopsie hepatică face posibilă *explorarea histochimică* a țesutului hepatic.

8. *Explorarea radioizotopică* a ficatului și splinei prin administrare de ^{108}aur , de $^{131}\text{roz bengal}$ sau $^{111}\text{indiu}$ și

Înscrierea captării radioizotopului respectiv la nivelul ficatului și splinei permit aprecierea stării anatomice și funcționale a parenchimului sau a sistemului kuppferian, aducând astfel indicații despre existența unor alterări difuze sau localizate hepatice, despre captarea splenică și uneori medulară, despre dimensiunile hepatice și despre eliminările biliare (^{131}I roz bengal).

Explorarea radioizotopică este utilă în special pentru detectarea imaginilor lacunare în ficat, respectiv chisturi sau tumori hepatice.

Interpretarea rezultatelor de laborator. În interpretarea probelor hepatice vom ține seama de *gradul de specificitate hepatică* a fiecărei probe, ca și de *gradul de pozitivitate* a reacțiilor respective. Este bine a lua în considerare valorile *franc pozitive* și mai puțin pe cele slab pozitive sau dubioase.

Creșterea transaminazelor serice, retenția de bromsulfaleină și hipergamaglobulinemia importantă traduc existența unui proces evolutiv în ficat.

De asemenea, în interpretarea probelor hepatice este valoroasă urmări-

rea în timp a rezultatelor, prin repetarea probelor respective, care permite aprecierea evoluției.

CIROZELE HEPATICE

Cirozele reprezintă faze avansate ale hepatitelor cronice sau ale hepatozelor, în care procesele inflamatorii și fibroase înconjură și disociază lobulii, parenchimul hepatic suferă alterări și necroze progresive, iar regenerarea se face prin noduli celulari. Arhitectura lobulară hepatică normală este distrusă (10—25% din hepatitele cronice evoluează spre ciroză).

Cirozele se clasifică în ciroze primitive, în care boala începe și evoluează la nivelul ficatului, și ciroze secundare, în care scleroza hepatică reprezintă o complicație a unei boli extrahepatice (insuficiență cardiacă, litiază biliară, angiocolită).

Ca și hepatitele cronice, din care provin, cirozele recunosc cauze *infecțioase, toxice, nutriționale, parazitare sau dismetabolice*. Un procent mic de ciroze este fără etiologie precizabilă. În apariția cirozelor *terenul general și hepatic*, respectiv factorii constituționali, joacă un rol important.

Tabelul Dg. VI

Clasificarea cirozelor hepatice

	Forme etiologice	Forme anatomoclinice
Ciroze hepatice	Infecțioase (post-) virale, bacteriene	a) <i>Ciroze primitive</i>
	Toxice	Ciroza posthepatitică (postnecrotică)
	alcool	Ciroza atrofică alcoolică (Laennec)
	Nutriționale	Ciroza nutrițională
	Carențe și dezechilibre alimentare	Ciroza biliară primitivă
	Parazitare	Ciroza luetică
	Schistosomiază	Ciroza hepatolenticulară
	Dismetabolice	Ciroza xantomatoasă
	Pigmentare, lipoidozice, metalotoxice	b) <i>Ciroze secundare</i>
	Neprecizabile, criptogenetice	Ciroza biliară $\times$ colangitică
	Mixte	Ciroza cardiacă $\times$ litiazică
		Ciroza cardiacă

Simptomatologie. Tabloul clinic al cirozelor se suprapune în mare măsură pe acela al hepatitelor cronice, cu unele diferențe caracteristice:

- consistența franc crescută a ficatului, subțierea marginii inferioare și tendința spre atrofie hepatică;

- prezența semnelor de hipertensiune portală și apariția ascitei;

- insuficiența hepatică progresivă și severă, cu alterarea stării generale;

- complicații particulare: hemoragia și encefalopatia.

Debutul clinic al cirozelor este în majoritatea cazurilor *șters și lent*, din cauza evoluției mult timp latente a bolii. În special cirozele nutriționale au o lungă perioadă de latență clinică. Mai rar cirozele apar în continuarea unei hepatite acute sau cronice cu mers cirogen rapid. Adesea între hepatitele acute și ciroză se interpune faza lungă de hepatită cronică asimptomatică sau frustă. Rar, debutul clinic are loc prin apariția unei hemoragii digestive.

În *faza de început clinic*, bolnavii observă *balonări abdominale*, cu *flatulență exagerată*, *crize hemoroidale* și episoade intermitente de *urine închise la culoare*. De asemenea, ciroza debutează uneori prin semne generale, ca astenie fizică și pierdere în greutate.

În *faza de stare* a cirozei se disting două perioade — *anascitică* și *ascitică* — și se pot observa semnele caracteristice ale leziunii hepatice.

Acuzele subiective (astenie și tulburări neurovegetative) sînt mai rare decît în hepatitele cronice.

Semnele obiective caracteristice ale bolii se găsesc, ca și în hepatitele cronice, la nivelul tegumentelor și mucoaselor, la nivelul ficatului și splinei și al tubului digestiv.

La examenul general frapăază, la majoritatea bolnavilor, existența unor aspecte de *hipoandrogenism*, cu absența părului toracic, raritatea pilozi-

tății axilare și implantarea de tip feminin a părului pubian — aspecte descrise de Cvostek și prezente în special în ciroza alcoolică.

La nivelul mucoaselor se observă frecvent o stare de *subicter conjunctival* și *cheiloză* a mucoasei buzelor, vizibilă ca o dungă roșie-carminată, lucioasă, pe fața externă a buzelor. *Sîngerări* din nas și din gingii, spontane sau la mici traumatisme locale, sînt curențe.

La nivelul tegumentelor frapăază numeroasele *stelute vasculare* sau „*păianjeni*” vasculari, vizibili pe față, gît și torace, de dimensiuni mari și cu micul angiom central pulsatil la vitropresiune. Uneori, aceste dilatații vasculare alcătuiesc o rețea venoasă fină, pe umeri și brațe. *Eritroza palmară* este frecventă și intensă, ocupă eminențele tenară și hipotenară, ca și proeminențele de la baza primelor falange. Uneori se observă și un aspect de hipocratism digital. La nivelul epigastriului se văd frecvent *dilatații venoase* privind vena xifoidiană medie și alte vene superficiale ale peretelui abdominal. Această circulație venoasă colaterală îmbracă uneori *aspecte varicoase* (cap de meduză), cu tril palpator și suflu venos (cirozele Cruveilhier-Baumgarten). Circulația venoasă epigastrică devine mai aparentă în ortostatism și în cursul manevrei Valsalva. Circulația singelui se face dinspre ombilic spre apendicele xifoid și baza toracelui. În fazele avansate ale cirozei apar deseori erupții *purpurice* sau *peteșiale*, uneori chiar echimoze.

Semnele hepato-splenice sînt cele mai frecvente și mai revelatoare ale cirozei.

Ficatul poate fi găsit mărit, normal sau atrofic, în funcție de faza evolutivă și de tipul etiopatogenic al cirozei. Urmărirea dimensiunilor hepatice arată tendința spre micșorare a ficatului. Consistența organului este totdeauna

fermă, uneori dură, iar marginea inferioară se simte subțiată — în faze avansate, tăioasă. Uneori, lobul stîng este redus la o simplă lamă subțire, ușor acroșabilă. Suprafața accesibilă palpării poate fi regulată, dar deseori se simt *neregularități micro- sau macronodulare*, dure, în special în faza inspiratorie, de descindere hepatică. Spre deosebire de ficatul sensibil sau dureros din hepatitele cronice, în ciroze ficatul este *insensibil și nedureros*. În cirozele cu ascită abundentă ficatul este împins spre torace, greu palpabil sau numai în poziția de decubit lateral stîng.

Splina este totdeauna mărită, în ciroze. Splenomegalia poate fi moderată, palpabilă la nivelul rebordului costal sau imediat sub rebord; deseori însă depășește cu 2—4 laturi de deget marginea costală. Este fermă, nedureasă și păstrează în general forma organului. Splenomegalia se poate dezvolta descendent, în flanc sau transversal, spre epigastru. Splina devine dureroasă în distensia rapidă congestivă sau în infarctul subcapsular, cînd se pot auzi și *frecături de perisplenită*. În splinele foarte mari se aude uneori un *suflu vascular splenic*.

Tulburările digestive nu sînt frecvente și nici intense. Pituitele matinale, apetitul scăzut, aerocolia cu balonare abdominală și congestiile hemoroidale sînt cele mai des întîlnite. Uneori, bolnavii acuză dureri de tip ulceros, datorite asocierii, care nu este rară, cu ulcerul gastroduodenal.

Hemeralopia apare în formele cu insuficiență hepatică severă.

Edeme la nivelul gambelor, vespérale, se observă frecvent din faza anaschitică.

Urinele se mențin mult timp în cantitate normală, dar survin frecvente episoade de urine închise la culoare. *Oliguria* se instalează odată cu apariția ascitei.

Perturbările endocrine (fig. Dg. 5) se manifestă prin amenoree, pierderea *libido*-ului, hipotrofie testiculară și prin *ginecomastie*. Semnele de hipotiroidism nu sînt rare.

În *faza de scleroză avansată* a ficatului apare *ascita*, ca semn al hipertensiunii portale și limfatice generate de ciroză. Rezultată din transsudarea venoasă și limfatică din vasele subperitoneale, ascita rămîne mult timp în cantitate redusă, cînd trebuie căutată atent în decubit lateral. Matitatea este declivă în hipogastru și pe flancuri, deplasabilă cu poziția bolnavului. Cînd transsudarea este abundentă, ascita distinde pereții abdominali și dă naștere așa-zisului *abdomen de batracian*, proeminent pe flancuri. Abdomenul devine dureros și alimentația este jenată. Ascita urcă în aceste cazuri pînă la etajul superior abdominal și se asociază uneori cu *transsudat pleural* — mai des de partea dreaptă — serocitrin sau ușor hemoragic.

Odată cu instalarea ascitei *starea generală declină* rapid. Țesutul gras subcutan și masele musculare se reduc treptat prin subalimentație, dar mai ales prin insuficiența hepatică severă și prin pierderile proteice. Mărirea abdomenului contrastează în această fază cu slăbirea toracelui și a membrelor.

Oliguria ajunge 400—500 ml/24 de ore, iar edemele membrelor inferioare devin permanente.

Explorări și teste de laborator în ciroze. *Cirozele* fiind hepatite cronice în faze avansate, cu leziuni inflamatorii, fibroase și degenerative ale parenchimului, explorările și testele de laborator descrise la hepatitele cronice sînt cele la care se apelează și în cazul lor, dar rezultatele sînt intens modificate. Astfel, serinele plasmatiche scad la 45 și chiar 40%, γ -globulinele depășesc frecvent 30 și uneori chiar 40%, retenția de bromsulfaleină la 45 de minute trece de 20—25%. Re-

acțiunile de labilitate serică dau toate rezultate franc pozitive. Sindroamele citopenice prin hipersplenism de asemenea sînt mai frecvente și mai intense decît în hepatite. Activitățile

Scintigrafia după administrare de ^{198}Au indică o suprafață redusă de captare, respectiv diminuarea dimensiunilor hepatice, cu aspect neregulat, și hipercaptarea splenică și medulară.

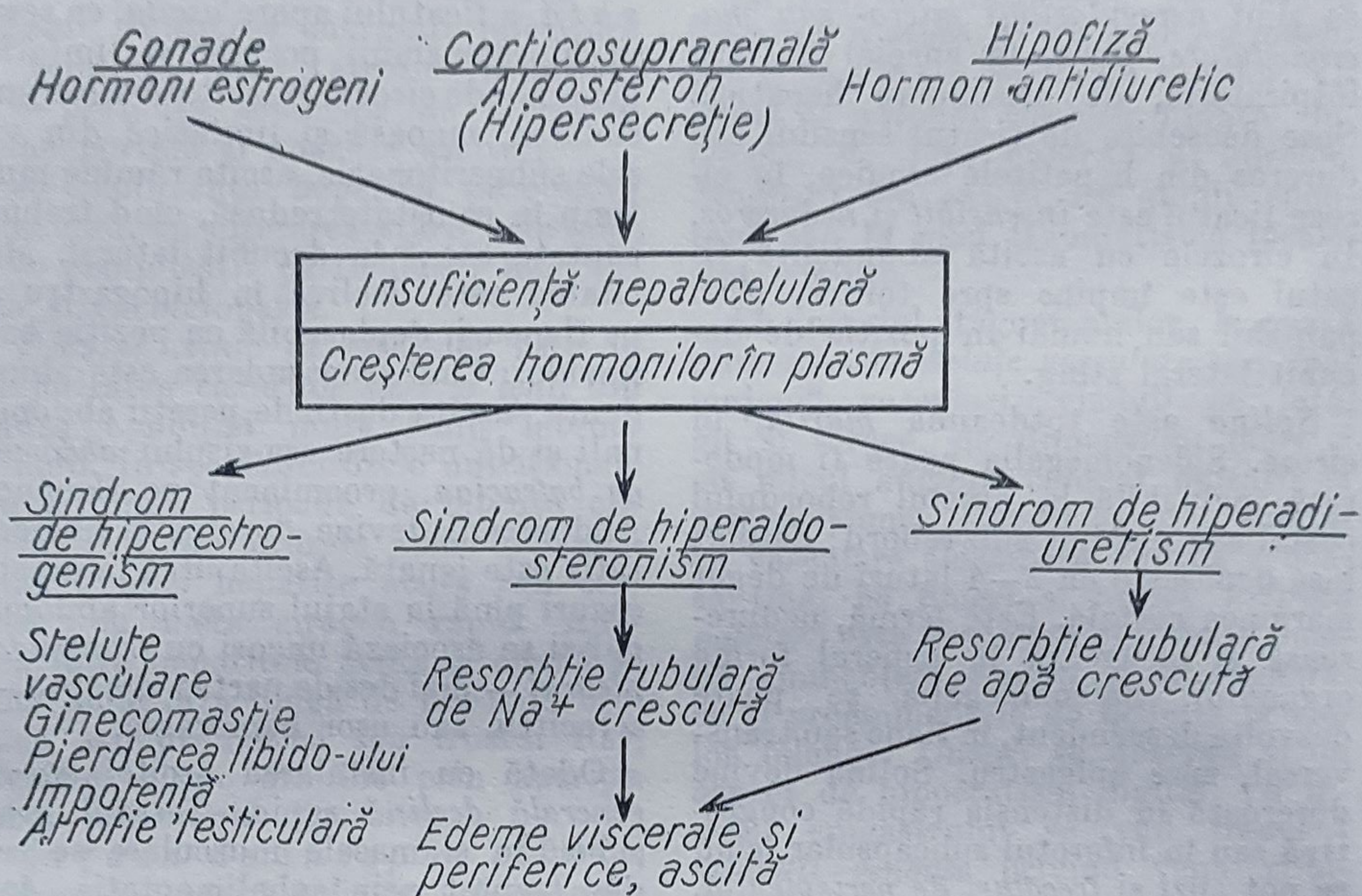


Fig. Dg. 5. — Sindroame endocrine în hepatitele cronice și ciroze.

enzimatice serice sînt însă moderat crescute.

Lichidul de ascită dă reacția Rivalta negativă, iar sedimentul arată rare endotelii și rare limfocite — uneori, hematii. În urine se găsesc constant urobilinogenul crescut și deseori cantități crescute de porfirine. În fazele finale apare cilindruria granuloasă și aluminuria.

Explorarea radiologică pune deseori în evidență prezența varicelor esofagiene, splenoportografia arată dilatarea axului splenoportal și circulația colaterală profundă la nivelul mării vene coronare stomahice și al rețelei venoase submucoase gastrice și esofagiene.

Laparoscopia permite observarea directă a ficatului micșorat, marginea inferioară subțiată, rigidă și neregulată, iar suprafața convexă cu microsau macronoduli numeroși, caracteristici cirozei. Staza venoasă subperitoneală apare evidentă.

Puncția-biopsie arată procesul inflamator și benzile de scleroză, care fragmentează lobulii hepatici, și regenerările nodulare caracteristice — leziuni ce vor fi descrise mai pe larg la capitolul de anatomie patologică.

Electroencefalografia pune în evidență perturbările biocurenților cerebrali în stările encefalopatie.

Tabloul clinic și rezultatele explorărilor de laborator expuse mai sus apar-

țin cirozelor, în general formelor comune de ciroză. Între ciroze se descriu însă și forme anatomoclinice cu date biochimice deosebite.

CIROZA ALCOOLICĂ LAENNEC

Urmare a consumului abuziv de băuturi alcoolice și a tulburărilor de nutriție determinate de alcoolism, ciroza alcoolică Laennec evoluează mult timp lent și latent, generând în câțiva ani *ficatul atrof*; frecvent se întâlnesc o *circulație colaterală* superficială dezvoltată în epigastriu, *splenomegalie* marcată și *ascită abundentă* și recidivantă. Se complică des cu hemoragii digestive superioare și cu stări de encefalopatie hepatică, care marchează deseori sfârșitul letal. Denuțria atinge frecvent grade severe, pînă la cașexie. Leziunile hepatice sînt caracterizate prin o *steatoză hepatică* și prin procese inflamatorii și fibroase, care fragmentează lobulii și permit o *regenerare micronodulară*, vizibilă pe suprafața ficatului la laparoscopie.

CIROZA POSTHEPATITICĂ

Este urmarea hepatitei virale cronizate, fără a constitui o fază obligatorie. Mai frecvent hepatita virală rămîne în etapa de hepatită cronică. Ciroza evoluează frecvent cu recidive icterice, cu hepato- și splenomegalie, stări subfebrile și cu o circulație venoasă epigastriacă redusă. Ascita apare tîrziu și ajunge rar la transsudate abundente, care să necesite paracenteza abdominală. În cirozele *postnecrotice*, urmarea unei hepatite virale severe, cu necroze întinse, ficatul apare la palpare dur și neregulat, cu noduli mari. Ca semne de laborator particulare acestei forme se pot consemna creșterea evidentă a bilirubinei sanguine și a vitezei de sedimentare a hematiilor, creșterea importantă a γ -globulinelor și imunoglobulinelor G și M.

ca și prezența frecventă în ser a *antigenului Australia*.

Evoluția este în general îndelungată, iar ficatul devine atrof mai rar; uneori evoluția poate fi rapidă, ajungînd în 2—3 ani la exitus, prin hemoragie digestivă sau comă hepatică.

CIROZA BILLARĂ PRIMITIVĂ

Este mai frecventă la femei, se observă între 50 și 60 de ani și evoluează cu *hepato- și splenomegalie*, *icter prelungit* și stări *subfebrile*. Icterul este de tip mixt, hepatocelular și obstructiv, deși căile biliare extrahepatice sînt libere. Icterul se însoțește de prurit. Ascita apare tardiv. Evoluția este lungă și progresivă.

Biologic, se găsesc valori serice mari de bilirubină conjugată, de colesterol și de fosfatază alcalină. Viteza de sedimentare a hematiilor este accelerată.

Electroforeza arată creșteri evidente ale β și γ -globulinelor. Imunoglobulinele M sînt crescute, iar serologic se pun în evidență *variați anticorpi* (antimitocondrii, — considerați caracteristici, anti-nucleu, anti-celulă colangiolară, anti-mușchi neted ș.a.). Este ciroza cu cele mai multe dezordini imunitare și care par implicate în evoluția ei.

Laparoscopia arată ficat mare, de culoare verzuie și cu suprafața ușor neregulată. Microscopic, leziunile caracteristice sînt în spațiile porte, la nivelul canalelor biliare, care sînt înconjurate de manșoane de celule limfoide și cu strângulări de calibru pe secțiunile seriate. Fibroza portală și intralobulară este relativ moderată.

CIROZA LUEPICĂ

În descreștere numerică astăzi, reprezintă una dintre localizările frecvente ale sifilisului visceral și are ca

substrat leziunile difuze sau gomoase, deseori asociate, ale *proceselor terțiare* sifilitice. Ficatul poate fi găsit mare sau atrofic, în funcție de etapa evolutivă a leziunilor, este totdeauna *dur și neregulat* prin *formațiuni nodulare*, uneori mari (pseudotumorale) și dure, proeminente (gome), despărțite prin înfundări (ficat „legat în sfori“). Dureros spontan și la palpare prin frecvența *proceselor perihepatitice*, ficatul luetic se însoțește de *splenomegalie*. *Ciroza luetică* evoluează cu *stări febrile intermitente*, datorite probabil necrozelor gomelor, și uneori cu *crize dureroase „colicative“*, cu iradieri ascendente produse prin procesele inflamatorii capsulare hepatice.

Evoluția este lungă, sindromul de hipertensiune portală și ascita apar în circa o jumătate din numărul cazurilor și de obicei tardiv. Lichidul de ascită dă deseori reacția Rivalta pozitivă. Reacțiile pentru lues sînt în majoritatea cazurilor pozitive.

În antecedente se găsește infecția primară luetică sau reacții pozitive pentru lues cu mulți ani înaintea hepatitei terțiare cirogene. În evoluția leziunilor hepatice luetice este posibil ca în unele cazuri să intervină și leziunile provocate de o hepatită virală intercurrentă de inoculare prin injecțiile multiple necesitate de tratamentul antiluetic.

CIROZELE SECUNDARE

Rar întîlnite, acestea sînt consecințe ale altor afecțiuni. Se întîlnesc în *insuficiențele* cardiace mult timp decompensate, cu ficat mare, consistent, dureros și ascită moderată. Tabloul clinic este dominat de boala cardiacă. *Cirozele colostatice* survin în icterele mecanice, de obicei prin litiază coledociană, complicate de angiocolită și evoluție intermitentă, ce permite durată lungă a colestazei.

CIROZA HEPATOLENTICULARĂ

(*Sinonime*: boala Wilson sau pseudoscleroza Westphal-Strümpel).

Mai frecventă la tineri, este datorată depozitării anormale de *cupru în ficat, creier și rinichi*, prin lipsa ceruloplasminei și prin *leziuni ale nucleilor cenușii* de la baza creierului, cu deosebire ale nucleului lenticular. Clinic ciroza îmbracă o *formă hepatomegalică*, cu ficat dur și regulat, splina mărită, iar hipertensiunea portală este moderată și ascita *absentă sau rară*. Uneori semnele cirozei sînt puțin evidente. La nivelul limbului cornean se observă un *inel brun-gălbui* (inelul Kaiser-Fleischer). Neurologic, sînt evidente semnele de atingere extrapiramidală, cu rigiditate musculară, tremurături și tulburări de vorbire.

Boala are o componentă *constituțională*, deseori familială, fiind datorată unui deficit de sinteză enzimatică.

CIROZELE DIN TEZAUISMOZE

Cirozele din tezaurismoze sînt rare se observă frecvent la copii și recunosc *defecte genetice*. Au caracter familial și ereditar.

CIROZA XANTOMATOASĂ

Se întîlnește la copii și la adulți și este produsă prin *acumulări excesive de colesterol* în ficat și splină. În sânge se găsesc cantități mari de lipide și de colesterol. Clinic, se remarcă *hepatomegalia regulată și splenomegalia* (lipidoză hepato-splenică), la care se asociază deseori *xantelasme și depuneri nodulare gălbui de colesterol subcutanat* sau la nivelul tendoanelor. Histologic, celulele încărcate cu colesterol apar spumoase. Acumulările inițiale de colesterol în celule (hepatoză) suscită ulterior o reacție inflamatorie cronică, cu evoluție cirogenă. Evoluția este îndelungată, iar ascita rară.

După opinia lui Thannhauser ciroza xantomatoasă aparține grupului de boli prin erori de metabolism moștenite.

Complicațiile hepatitelor cronice și ale cirozelor hepatice. În evoluția hepatitelor cronice survin relativ rar complicații, ca procese *pileflebitice*, stări icterice sau *alergice*. Complicații mai frecvente și mai severe apar în cursul cirozelor, ca *encefalopatii*, *hemoragii digestive*, *insuficiență renală* și *infecțarea ascitei*.

Pileflebita, favorizată de staza portală și de pătrunderile bacteriene din intestin, evoluează mai rar latent, mai frecvent cu dureri în etajul abdominal superior, stare subfebrilă sau febrilă, tulburări digestive, ca grețuri, diaree, subicter. Rareori se adaugă o transsudare ascitică trecătoare.

Manifestările alergice la unele alimente sau preparate culinare și, mai frecvent, la unele medicamente (sulfamide, antibiotice, somnifere etc.) se traduc prin erupții *eritematoase* sau *hemoragice* pe tegumentele corpului și/sau ale membrelor, deseori însoțite de febră și inapetență. Insuficiența hepatocelulară favorizează asemenea intoleranțe.

Encefalopatiile hepatice cuprind totalitatea tulburărilor neuropsihice ce survin în hepatitele acute grave, infecțioase sau toxice și, frecvent, în ciroze. Sînt manifestări ale insuficienței hepatice, care permit intrarea în circulație a diversilor metaboliți toxici, ca și ale sensibilizării cerebrale.

În ultimii ani encefalopatiile hepatice se întîlnesc mai frecvent, pe de o parte prin înmulțirea reală a cirozelor hepatice și, pe de altă parte, prin diverse acte medicale, ca aplicarea unor medicații (saluretice, în special), paracenteze repetate sau șunturi porto-cave chirurgicale. Circa 50% din cirofici prezintă tulburări neuropsi-

hice, iar 25% mor prin aceste complicații.

Tulburările neurologice constau în tremurături, hipertonie musculară, asinergii motorii, modificări ale reflexelor osteotendinoase, perturbări oculomotorii, precomă și comă, iar *tulburările psihice* cuprind *alterarea stării de conștiință*, ca somnolență, apatie sau agitație, tulburări de atenție și de memorie, dezorientare în timp și spațiu, confuzie. Se asociază frecvent tulburări de comportament, ca irascibilitate, negativism, acte de violență, urinare și defecare în locuri nepermise, comportări erotice deplasate ș.a.

După *intensitatea* acestor tulburări, encefalopatiile hepatice se pot grupa în patru grade:

— gradul I — cu mici tremurături, ușoară somnolență;

— gradul II — cu tremurături de amplitudine mare tip „flapping tremor”, somnolență sau agitație, incoordonare motorie, stări confuzionale;

— gradul III — precomă sau comă vigală, cu somnolență, faze de agitație motorie sau de inconștiință, gemete, țipete, atenuarea sau dispariția reflexelor osteotendinoase, incontinența sfincterelor;

— gradul IV — comă profundă, liniștită, ireversibilă.

Primele trei grade sînt reversibile.

După *mecanismele de producere* se recunosc trei forme de encefalopatii hepatice:

a) *Encefalopatia hepatică propriu-zisă* sau endogenă, produsă prin *prăbușirea funcțională hepatică* din unele hepatite acute grave și, mai ales, din faza avansată a cirozelor.

Tulburările neuro-psihice sînt legate de gravitatea insuficienței hepatocelulare și pot îmbrăca grade mai ușoare sau grade ireversibile, descrise mai sus. Sînt caracteristice *foetor-ul hepatic* — mirosul greu al gazelor expirate prin eliminarea celor absorbite din intestin (mercaptani ș.a.) și a

altor baze aromatice — manifestările hemoragipare pe mucoase și tegumente, micșorarea relativ rapidă a ficatului, prin procesele de necroză hepatică, și alterarea severă a probelor hepatice. Deseori apar semnele urinare ale unei hepato-nefrite acute cu oligurie, albuminurie, cilindrurie, bilirubinurie.

Evoluția spre agravare și moarte este frecventă.

b) *Encefalopatia portal-sistemică* sau exogenă, descrisă în special de școala engleză (Sh. Sherlock), apare numai în ciroze; șunturile venoase porto-cave ale acesteia, naturale sau chirurgicale, permit trecerea substanțelor toxice absorbite din intestin (amoniac, histamină etc.) în circulația generală, cu ocolirea ficatului și atingerea sistemului nervos central.

Encefalopatia este declanșată de excese alimentare proteice (produc putrefacției în intestin), de unele medicamente (clorură de amoniu, metionină), de crearea chirurgicală a unui șunt porto-cav sau de hemoragii digestive (sîngele constituie substratul putrefacției în colon).

Tulburările neuro-psihice pot fi de gradul I sau II, sînt frecvent reversibile, mai rar ajung a fi grave și ireversibile. Deseori sînt recidivante, devenind mai severe cu fiecare nou episod encefalopatic.

Ficatul are încă posibilități funcționale, probele hepatice sînt parțial sau moderat pozitive; în sînge se găsesc cantități crescute de amoniac (amoniemia peste 50—60 $\gamma\%$) alături de alte substanțe toxice de origine intestinală (fig. Dg. 6).

Electroencefalograma arată anomalii caracteristice ale traseelor electrice.

c) *Encefalopatia diselectrolitică* este produsă de dezechilibre ionice, serice și tisulare, în principal de scăderea K^+ (sub 3,8 mEq $\%$), mai rar și a Na^+ (sub 140 mEq $\%$), ca urmare a unui

aport alimentar insuficient, dar mai ales datorită pierderilor urinare provocate prin saluretice, prin vărsături sau tulburări intestinale diareice.

Encefalopatia se traduce printr-o stare de *somnolență*, uneori profundă, liniștită, ca un somn adînc, cu o durată de cîteva zile; este de obicei reversibilă. *Somnolența* este deseori precedată de *astenie musculară*, de distensie abdominală prin hipotonie intestinală, uneori prin disfonie.

Ficatul cirotic respectiv dispune încă de posibilități funcționale, iar probele hepatice sînt moderat sau franc pozitive. În sînge se găsesc valori scăzute ale K^+ sau Na^+ și amonemie normală. Electroencefalograma arată alterări ale ritmului *alfa*.

Hemoragiile digestive superioare sînt rare în cursul hepatitelor cronice și atunci se datoresc unei gastrite hemoragice sau unui ulcer coexistent. Mai frecvent ele constituie o complicație în cursul cirozelor care au circulație colaterală intensă, realizînd *plexuri venoase varicoase* în submucoasa stomacului sau a esofagului, care se pot eroda sau rupe prin salturile hipertensiunii portale. Uneori, hemoragia provine dintr-un ulcer gastric sau duodenal și este favorizată de hipertensiunea portală proprie cirozei.

Hemoragiile pot fi uneori mici și repetate, traduse prin scaune negre, melenice; alteori sînt bruște și abundente, produc hematemeze și melene. În aceste cazuri colapsul vascular și moartea pot surveni în cîteva ore. Deseori hemoragiile se opresc în cîteva zile spontan și prin medicația aplicată. Ele au însă tendință la recidivă, care este de obicei mai gravă. Anemia post-hemoragică se întîlnește de regulă, ajungîndu-se la valori scăzute ale hemoglobinei.

Diagnosticul se pune prin existența cirozei, prin lipsa altei cauze de hemo-

ragie digestivă superioară, și, la nevoie, prin examen radiologic în urgență.

Hemoragiile în cavitatea peritoneală în cursul cirozelor — cu sau fără ascită — sînt excepționale, provin din *sfacelarea* unor tumorete de țesut hepatic, conduc la anemie progresivă, la aspectul franc hemoragic al lichidului de ascită și exitus.

Infectarea ascitei survine mai rar prin procese infecțioase trans-

Leziunile anatomopatologice în hepatitele cronice și ciroze. Leziunile caracteristice acestor două etape evolutive ale hepatopatiilor cronice inflamatorii sînt situate în spațiile porte, în interiorul lobulilor, uneori la nivelul capsulei hepatice și al hilului hepatic. Leziunile extrahepatice sînt frecvente la nivelul splinei și, uneori, al măduvei hematogene.

Modificările macroscopice vizibile la laparoscopie sau necropsie variază după etapa evolu-

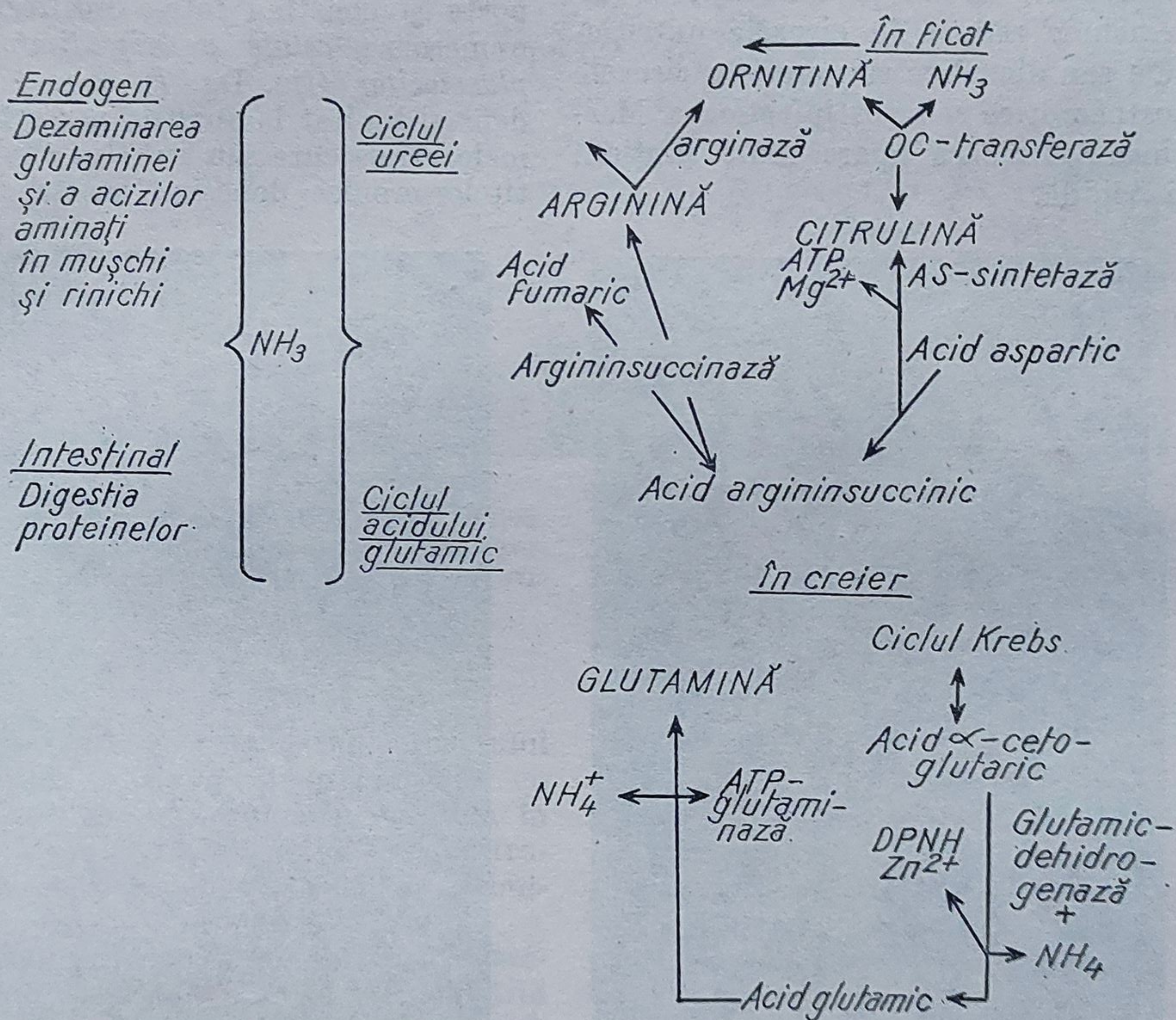


Fig. Dg. 6. — Metabolismul amoniacului.

mise din intestin sau prin hernii ombilicale rupte și, mai frecvent, prin punctiile infectante ale paracentezelor abdominale. Peritonita evoluează rapid și frecvent spre exitus.

tivă sau după gravitatea leziunilor hepatice.

În hepatitele cronice persistente ficatul apare mărit de volum, cu zone maronii alături de zone galbene (fica-

tul pătat-Kalk), uneori cu plăci albesidefii de perihepatită. Suprafața apare regulată.

În hepatitele cronice agresive ficatul poate fi mărit sau micșorat, iar suprafața apare deseori *vălurită*, mai rar cu *mici noduli* cu aspect congestiv. Marginea inferioară este deseori neregulată, cu început de subțiere și rigiditate.

În ciroze ficatul se arată mărit, mai deseori micșorat de volum, cu suprafața convexă neregulată datorită *numeroșilor noduli proeminenți*, de dimensiune redusă în cirozele nutriționale sau alcoolice sau mari în cirozele postnecrotice sau postinfecțioase. Marginea inferioară apare mult subțiată și rigidă.

În *adenocirozele maligne* ficatul apare mare și cu formațiuni *tumorale* neregulate pe suprafața convexă a celor doi lobi sau pe suprafața inferioară a sa.

Splina apare *frecvent mărită*, uneori cu vasele dilatate sau cu zone de perisplenită.

Modificări microscopice. Leziunile sînt la nivelul mezenchimului și al parenchimului hepatic. Leziunile dominante și caracteristice sînt ale unui *proces inflamator cronic și difuz*, vizibil în primul rînd în spațiile porte și constînd într-o infiltrare cu numeroase *celule de tip limfoid și plasmocitar* (fig. Dg. 7), proces puțin dens și limitat la spațiile porte în formele persistente sau inactive ale hepatitelor cronice depășind aceste spații,

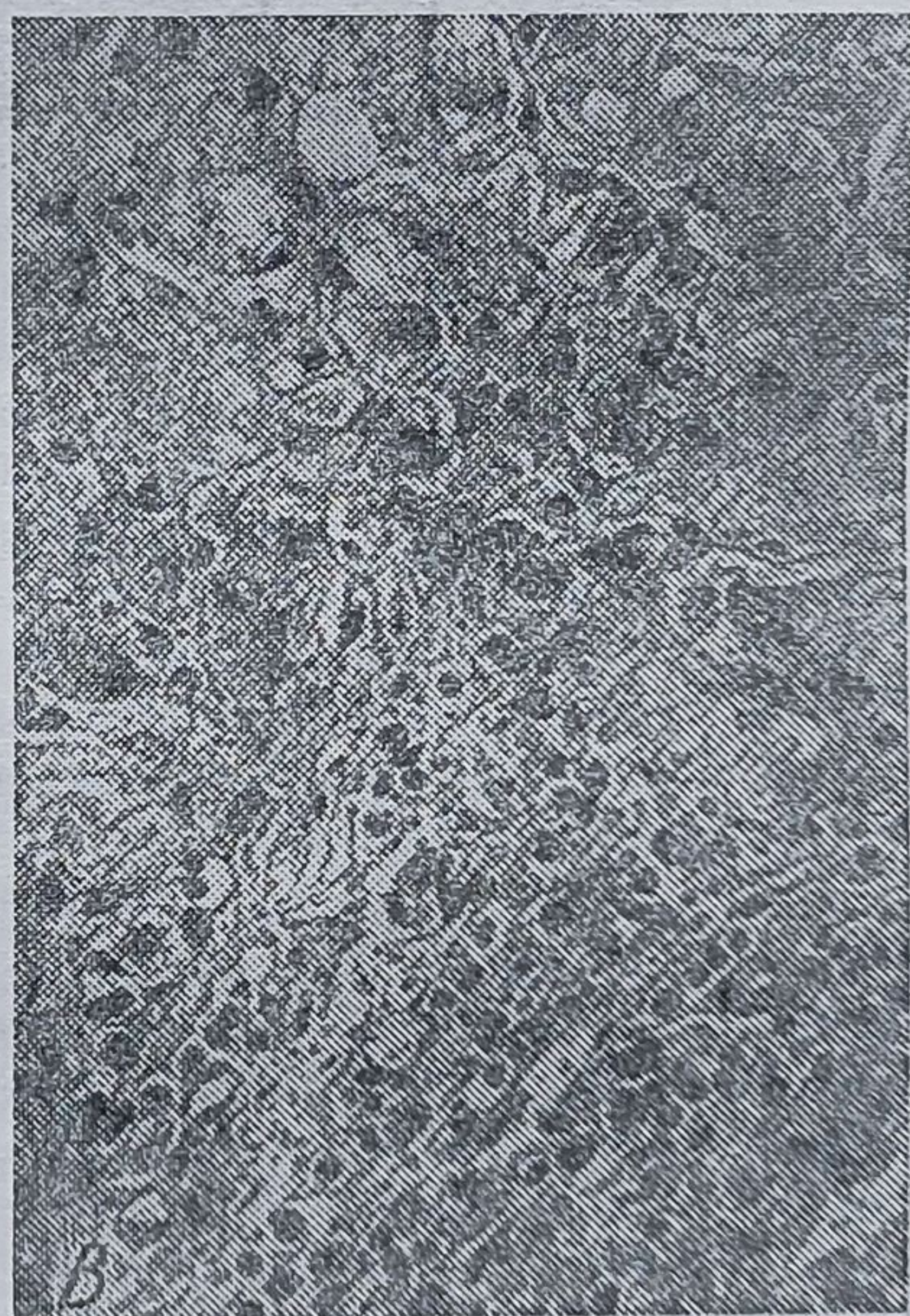
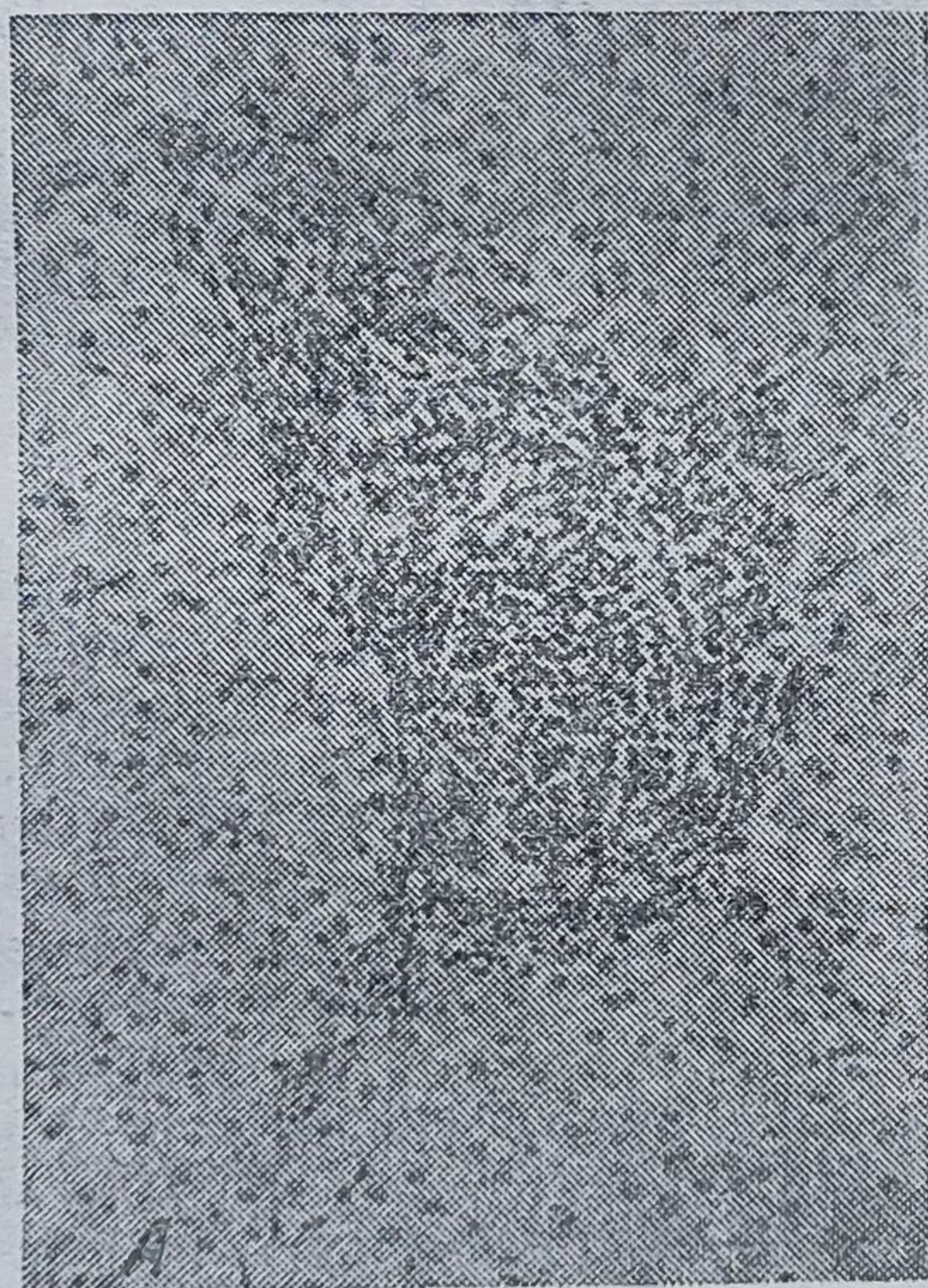


Fig. Dg. 7 A, B. — Hepatită cronică persistentă: infiltrații celulare limitate la nivelul spațiului port (col. hematoxilină — eozină; $\times 120$; $\times 400$).

La nivelul peritoneului ligamentelor hepatice, al stomacului și intestinului se văd *vene*, uneori și vasele limfatice, *dilatate*.

cu *pătrunderea în periferia și apoi în interiorul lobului hepatic*, în formele agresive și în ciroze (fig. Dg. 8). Spațiile porte apar astfel mărite. Țesutul

conjunctiv la acest nivel apare hiperplaziat prin prezența de *fibroblaști*, de *fibrocite* și *fibre conjunctive* — proces moderat în formele inactive și bogat în formele active și în ciroze. Fi-

rările parenchimului, ale rețelei de reticulină și ale sistemului kupfferian.

Celulele hepatice apar cu alterări de tip „balonizare clară”, de distrofie granulară, mergînd pînă la *necroze*

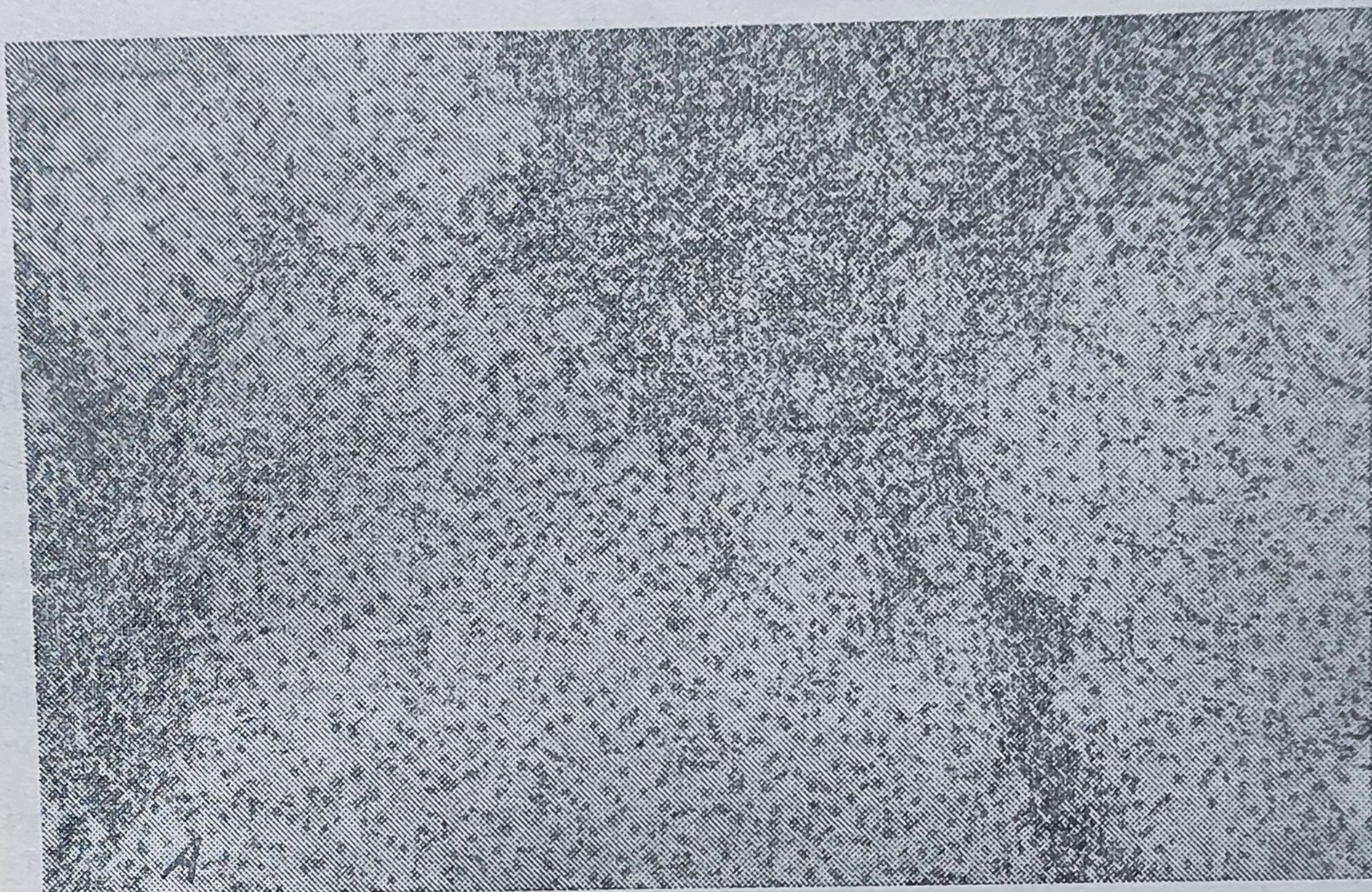
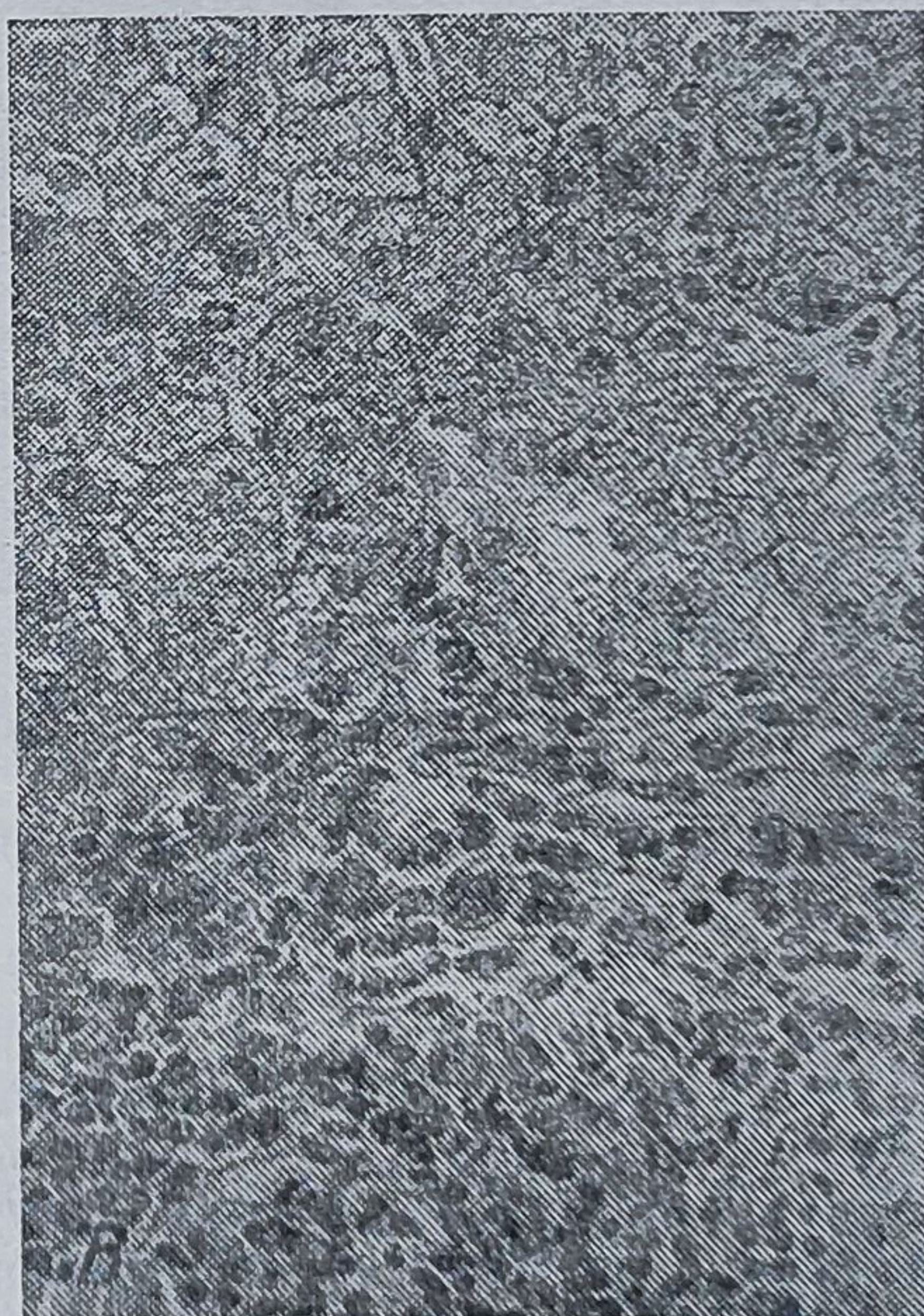


Fig. Dg. 8 A, B. — Hepatită cronică activă, agresivă: infiltrație celulară portală, periportală și intralobulară bogată (col. hematoxilină-eozină; $\times 120$; $\times 400$).

broza se dezvoltă pe urma procesului infiltrativ celular și progresează cu el pe măsura pătrunderii acestuia în interiorul lobulului; astfel dislocă traveele hepatocelulare, pe care le fărîmîtează și le înconjură.

La nivelul spațiilor porte se observă, în formele cirogene de hepatită cronică și mai ales în ciroze, o *înmulțire a canaliculelor biliare*. În ciroza biliară primitivă și în unele hepatite cronice medicamentoase se văd *manșoane limfocitare* și, uneori, eozinofile, în jurul canalelor biliare — expresie probabil a unor procese imunitare.

În *interiorul lobulilor* frapează alte-



celulare insulare în formele de hepatite agresive și de ciroză. Arhitectura lobulară normală, alcătuită din tra-vee celulare cu orientare sensibil ra-diară între spațiile porte și vena cen-trolobulară, este distrusă în ciroze prin septurile fibroase, care pătrund și disociază lobulul în fragmente.

Aspecte de regenerare hepatocelula-ră se observă în hepatitele cronice, traduse prin celule hepatice numeroase cu doi nuclei, și în ciroze, prin formarea de noduli adenomatoși.

În hepatitele și cirozele nutriționale se remarcă *acumulări de lipide* în ce-lulele hepatice, zonale sau globale, uneori acoperind întreaga citoplasmă. Depuneri de fier, de cupru, de coles-terol și alți metaboliți se constată în unele ciroze nutriționale sau eredi-tare.

Rețeaua de reticulină suferă modifi-cări histochimice, apare *îngroșată și dislocată* sau ruptă și se transformă

la nivelul peretelui sinusoidal și cu mo-bilizarea lor în interiorul sinusoidelor.

În ciroze lobulii hepatici apar mic-șorați de volum prin invadarea peri-feriei de către fibroza portală și de-seori lobulul apare înlocuit de mai *mulți noduli celulari*, înconjurați de septuri fibroase (fig. Dg. 9). Regene-rarea hepatocelulară este limitată de fibroză și are *formă nodular-ade-nomatoasă*. Acești noduli sînt, la rîn-dul lor, pătrunși de procesele inflama-tor și fibros și subdivizați în noduli mai mici, cu dispariția progresivă a parenchimului — substrat al insufi-cienței progresive hepatocelulare.

La nivelul capsulei se observă îngro-șări peritoneale și capsulare, tradu-cînd procese perihepatitice. *Ganglionii hilari* sînt hipertrofiați, iar numărul vaselor limfatice din pedicul crescut.

Splina este constant hipertrofiată în ciroze și deseori în hepatitele cro-nice.

La nivelul *măduvei hematogene* se obser-vă, în formele agre-sive ale hepatitei cro-nice, o hiperplazie a celulelor histiocitare sau apariția de celule limfoide, de plasmoblaști și plasmociți.

Diagnosticul pozitiv al hepatitelor cronice și cirozelor hepatice se pune pe baza sem-nelor *clinice*, în asociere cu cele de *laborator* și, în unele cazuri, cu da-tele histologice ale *puncției-biopsii* sau ale *laparos-copiei* hepatice.

Existența în antecedente a hepati-telor icterice, a consumului abuziv de băuturi alcoolice sau a intoxicațiilor severe medicamentoase sau alimentare

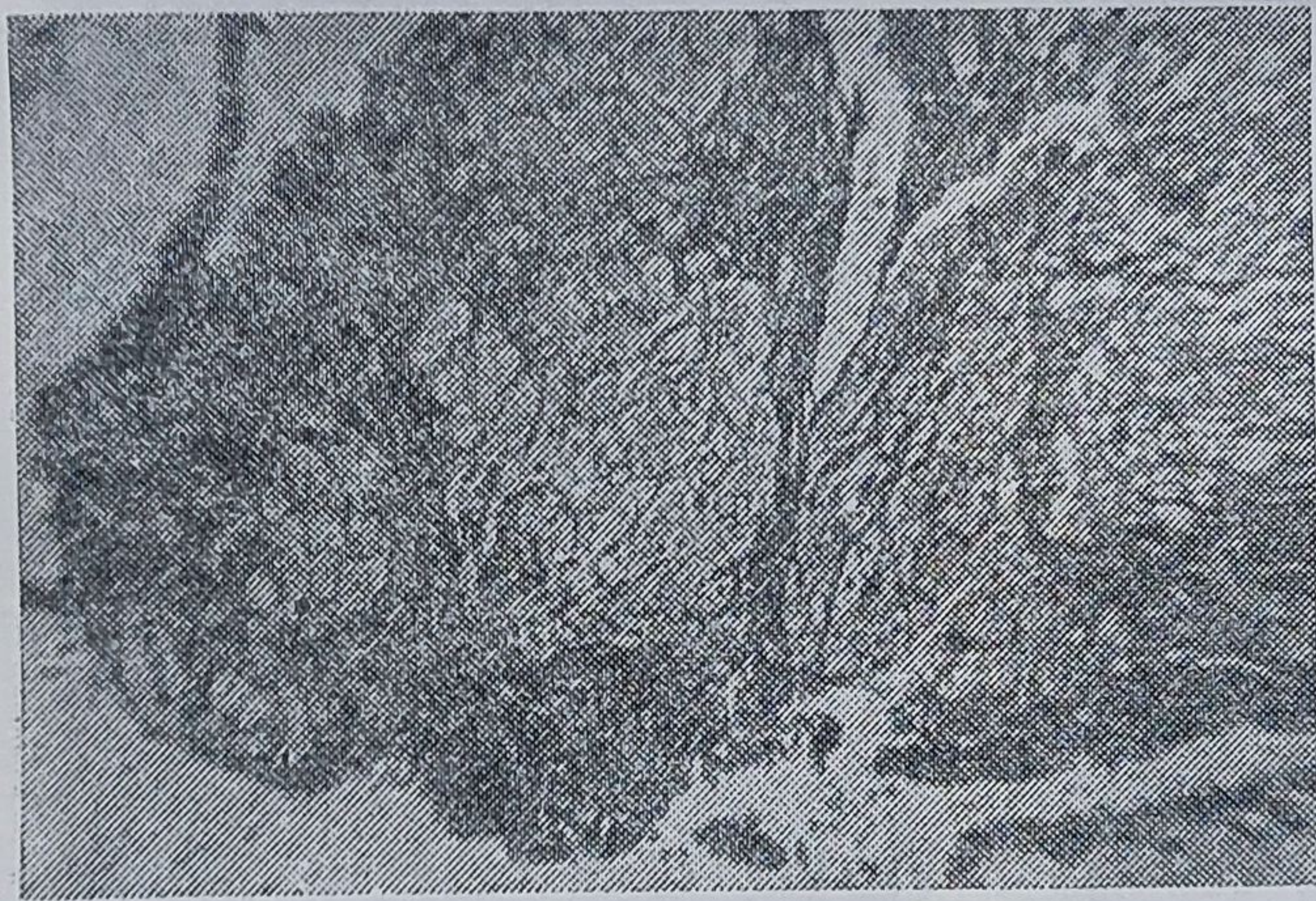


Fig. Dg. 9. — *Ciroză hepatică: benzi de scleroză care înconjură nodulii de regenerare hepatocitară (col. hematoxilină-eozină; × 200).*

în fibre colagene, realizînd fibroza in-tralobulară.

Sistemul kupfferian se arată hiper-plaziat, cu numeroase celule Kupffer

constituie *prezumția* pentru o boală actuală hepatică.

Din *starea clinică* prezintă au valoare diagnostică *modificările de volum și de consistență ale ficatului*. Hepatomegalia moderat indurată pledează pentru existența unor leziuni probabil de hepatită cronică, iar atrofia ficatului și marginea sa inferioară subțiată și tăioasă, pentru ciroză. De asemenea, suprafața neregulată a ficatului, ca și ascita se găsesc frecvent în ciroze. Apariția unei stări icterice în cursul hepatitelor cronice și al cirozelor indică o fază evolutivă, de agravare lezională (necroze subacute), iar existența unei stări ictero-ascitice este caracteristică cirozelor.

Splenomegalia însoțește frecvent hepatitele cronice active sau agresive și este totdeauna prezentă în ciroze.

De mare importanță diagnostică pentru hepatitele cronice active și mai ales pentru ciroze sînt *multiplele stelute vasculare* pe față, gît și torace, în special cînd sînt asociate cu cheiloza și eritroza palmară.

Semnele clinice singure nu pot pre-

ciza diagnosticul în toate cazurile. Numai în contextul semnelor de laborator biochimice și serologice se poate preciza diagnosticul formelor de hepatită cronică sau de ciroză și, uneori, este nevoie de *analiza histologică* a ficatului pentru a diferenția o hepatită cronică inactivă de o hepatită cronică activă sau de o ciroză incipientă.

Datele de laborator sînt utile și necesare pentru diagnostic, în măsura în care ele explorează cît mai selectiv ficatul și au o bază fiziopatologică clară.

În primul rînd vom lua în considerare rezultatele franc pozitive ale *transaminazelor* (TGO, TGP), ale *electroforezei proteinelor*, ale *probelor de coagulare* și ale *retenției de bromsulfa-leină*. Rezultatele pozitive, în special ale tuturor acestor probe, indică o certă suferință actuală hepato-celulară și deseori sînt *decisive*, chiar atunci cînd tabloul clinic este sărac sau neconcludent.

Dăm mai jos o *hepatogramă biochimică* utilă pentru diagnostic (tabelul Dg. VII).

Tabelul Dg. VII

Hepatogramă biochimică

	TGO	TGP	Fosfatază alcalină	Colesterol	Albumine	β-globuline	γ-globuline	Retenție BSP (la 45')
Hepatite acute	↑↑↑	↑↑↑	N ↑	N, ↓	N	↑↑	N ↑	—
Hepatite } cronice și ciroze	↑	↑	N ↑	N, ↓	↓↓, ↓↓↓	N, ↑	↑↑, ↑↑↑	↑↑
Puseu necrotic în hepatite cronice și ciroze	↑↑	↑↑	↑	↓, ↓↓	↓↓↓	↑	↑↑	↑↑↑
Hepatoză co- lostatică	N ↑	N ↑	↑↑	↑, ↑↑	N	↑↑	N	—
Icter mecanic	N	N	↑↑, ↑↑↑	↑↑, ↑↑↑	N	↑↑	N	—
Neoplasm hepa- tic	N	N	↑	N, ↓	N	↑↑	N	—

N = normal;

↑ ușor crescut;
↓ scăzut.

↑↑ net crescut;

↑↑↑ foarte crescut.

Pentru diagnosticul etiologic prezența antigenului Australia (AgAu) în ser sau în ficat pledează pentru etiologia virală a bolii, reacțiile pozitive pentru lues pentru existența unei infecții sifilitice, creșterea imunoglobulinelor G, M și A indică hiperactivitatea sistemului imunitar din hepatitele agresive și din unele ciroze, iar în asocieri cu prezența anticorpilor circulanți (anti-nucleu, anti-mitocondrii, anti-citoplasmă hepatică ș.a.) indică existența unor procese imunologice posibil implicate în patogeniza bolii hepatice.

Hepatita cronică persistentă sau inactivă se recunoaște prin hepatomegalie moderată, probe biochimice slab pozitive (sau inegal pozitive) și prin raritatea sau negativitatea seroreacțiilor imunologice amintite mai sus. Pentru *hepatita cronică agresivă* sau activă pledează: clinic, hepato- și splenomegalia, manifestările clinice de boală sistemică (*rash-uri* cutanate, artralгии, atingere renală ș.a.); biochimic, modificările franc pozitive ale probelor de inflamație hepatică și de insuficiență hepatocelulară; serologic, prezența anticorpilor. Diferența este arătată și histologic, prin leziunile inflamatorii și fibroase diferite ca intensitate și topografie.

Pentru ciroză sînt caracteristice *ficatul mic*, indurat și cu margine inferioară subțiată, *splenomegalia*, *stelutele vasculare*, *circulația colaterală* superficială în epigastriu sau profundă (varice esofagiene vizibile radiologic) și *ascita*, ca și probele biochimice ale inflamației și ale insuficienței hepatice franc pozitive. Seroreacțiile imunologice sînt negative sau inconstant și slab pozitive în cirozele alcoolice sau posthepatitice și intens pozitive, în cirozele biliare primitive.

Examenul radioizotopic hepato-splenic cu ^{198}Au coloidal sau cu ^{113}In indiu coloidal permite aprecierea dimensiunilor și modului de captare hepatică

și splenică a substanței radioactive — importante pentru diagnosticul leziunilor difuze (hepatite, ciroze) sau al tumorilor și chisturilor hepatice.

Laparoscopia și puncția-biopsie hepatică dau elemente importante, deseori decisive, pentru diagnosticul formelor de hepatită cronică și de ciroză, evidențiind modificările macroscopice și leziunile histologice caracteristice.

Diagnosticul diferențial se face cu „*sindromul posthepatitic*“, în care se poate găsi o ușoară creștere a bilirubinei neconjugate, dar la care puncția-biopsie hepatică arată vindecarea leziunilor de hepatită. Trebuie apoi diferențiate *hepatozele*, cu leziuni neinflamatorii — ca steatoza, amiloidoza hepatică ș.a. —, precizabile prin datele biochimice caracteristice și prin puncția-biopsie hepatică. *Hepatomegaliile congestive* din insuficiența cardiocirculatorie sînt dureroase, variabile în dimensiuni și legate de leziunile cardiace respective. Pentru *tumorile și chisturile hepatice* pledează hepatomegalia neregulată, uneori foarte dură, lipsa splenomegaliei, normalitatea probelor hepatice și anomalii radiologice sau radioizotopice.

Evoluție și prognostic. Evoluția hepatitelor cronice este lentă sau relativ staționară în formele persistente, tradusă de starea clinică satisfăcătoare și de explorările hepatice slab pozitive sau pozitive, dar neintensificate în urmărirea lor dinamică. Mulți consideră hepatita cronică persistentă ca o boală benignă, cu tendință spontană la vindecare, afirmație numai parțial adevărată, deoarece nu rareori aceste hepatite se agravează și trec în forme active, evolutive.

Evoluția este progresivă în hepatitele agresive, uneori lent progresivă cînd starea clinică și testele biochimice se alterează lent, iar puncția-biopsie de control arată intensificări lezionale moderate; alteori, evoluția

este *rapid progresivă*, în formele cirogene, în care datele clinice și biochimice se agravează în câteva luni sau trimestre, iar puncția-biopsie indică transformarea cirotică a hepatitei cronice.

Sînt de *prognostic nefavorabil* pentru evoluția hepatitelor cronice prezența subicterului sau a icterului, starea subfebrilă, splenomegalia marcată, sindromul hemoragipar, pozitivitatea francă și în creștere a principalelor teste hepatice.

Cirozele hepatice, după o etapă de cîțiva ani „compensată” parenchimatous și vascular, evoluează frecvent spre agravare lentă sau rapidă. Icterul, ficatul mic, splenomegalia marcată, ascita, accidente hemoragice (hemoragiile digestive) și encefalopatia indică gravitatea bolii. Creșterea ficatului, care devine neregulat și dureros, ascita abundentă și edemele mari persistente ale membrilor inferioare pledează pentru *adenociroza malignă*. Excepțional cirozele se pot opri din evoluția lor progresivă, cînd se ameliorează și probele biochimice.

Fiziopatologie. Anomaliile funcționale privesc, în primul rînd, funcțiile principale hepatice și gradul lor arată intensitatea *insuficienței hepatice* existente.

În hepatite cronice și mai ales în ciroze sînt alterate constant *funcțiile sintezelor proteice* în celula hepatică. Scad serinele, scad proteinele totale, scad protrombina și ceilalți factori ai coagulării din ser, cu corelativele lor clinice astenice, pierderea în greutate, edemele, sindromul hemoragipar.

Se alterează progresiv *funcțiile de conjugare și de detoxifiere* hepatică și cresc în sînge substanțe toxice resorbite din intestin (histamină, amoniac, mercaptani etc.). Cresc de asemenea o serie de hormoni al căror nivel sanguin este controlat de ficat, ca *hormonii gonadici (foliculina) retrohipofizari și corticosuprarenali* (aldostero-

nul), creștere tradusă clinic prin atrofie testiculară, ginecomastie, oligurie, edeme.

În fazele severe scade *funcția de esterificare hepatică*, ceea ce se reflectă prin scăderea colesterolului esterificat.

Captarea, prelucrarea și eliminarea *bilirubinei* sînt frecvent modificate, de unde starea de subicter sau icter.

Circulația sanguină este alterată la nivelul ficatului în ciroze. Leziunile parenchimului și regenerarea nodulară distrug sau comprimă sinusoizii și astfel *scade circulația intralobulară* la nivelul celulelor hepatice și crește circulația peri- și sublobulară. În cirozele atrofice scade debitul de sînge hepatic de la 1 300—1 500 la 1 200—1 000—900 ml/min.

Circulația subhepatică la nivelul sistemului port arată stază și apoi hipertensiune portală, presiunea în vena portă ajungînd la 30—50—80 cm apă (N = 15—18 cm apă). O parte din sîngele portal trece în circulația sistemică, ocolind ficatul, prin circulație colaterală profundă și superficială porto-cavă. Apar congestiile hemoroidale, congestia splenică, varicele esofagiene, ascita, hemoragiile digestive.

O stază asemănătoare are loc și în *circulația limfatică subhepatică*, cu debit limfatic crescut prin canalul toracic, care apare dilatat. Împreună cu staza venoasă, staza limfatică este răspunzătoare de apariția ascitei.

Deasupra ficatului, în ciroze și în special în faza edematos-ascitică, *volemia este crescută*, de unde și starea hiperdinamică a cordului.

În cirozele splenomegalice, prin legături neprecizate, splina influențează măduva hematogenă, care liberează cu greu celulele nou-formate în circulație (citodiabaza). Apar eritropenia, trombocitopenia și, uneori, leucopenia. Este citopenia din *hipersplenismul* unor ciroze. Din punct de vedere clinic, apar anemie, hemoragii.

Tratament. Perspective favorabile terapeutice în aceste hepatopatii cronice pot fi aşteptate în special în fazele incipiente, fără degradări mari ale parenchimului hepatic sau modificări scleroase avansate.

Pentru a obține rezultate satisfăcătoare este nevoie ca tratamentul să fie:

- *individualizat* la forma anatomo-clinică, la faza evolutivă și, pe cât posibil, la factorii etiopatogenici implicați;

- să cuprindă mai mulți agenți terapeutici cu acțiune sinergică sau complementară;

- să fie *sistematic aplicat*, în cure repetate și timp îndelungat.

Obiectivele principale sînt:

- suprimarea sau atenuarea factorilor etiopatogenici precizați la fiecare caz în parte;

- oprirea și retrocedarea procesului inflamator;

- ameliorarea funcțională și regenerarea parenchimului hepatic;

- evitarea sau tratarea complicațiilor.

Obiectivele de mai sus pot fi realizate prin *tratamente complexe, igienodietetice și medicamentoase îndelung aplicate* și, în unele cazuri, prin intervenții chirurgicale.

T r a t a m e n t m e d i c a l. *Tratamentele etiologice* vizează cauzele încă active ale bolii: suprimarea băuturilor alcoolice, în hepatitele toxic-alcoolice, tratarea luesului în hepatitele sau cirozele cu lues seropozitiv, corectarea alimentației în cirozele nutriționale etc.

Tratamentele patogenice au aplicații mai largi și se întrică deseori cu cele etiologice.

1. *Tratamentul igienodietetic* constă în *repaus fizic relativ*, fără munci grele, de noapte sau în atmosferă poluată chimic — pentru hepatitele cronice persistente și în *repaus prelungit*, prin pensionare temporară de 1—2 ani — pentru hepatitele cronice active sau

agresive. În ciroze este nevoie de repaus fizic prelungit, iar în faza ascitică de repaus la pat.

Dieta alimentară are importanță capitală, devenind un factor terapeutic.

În hepatitele cronice dieta va fi bogată în *proteine animale, vitamine și glucide*. Carnea proaspătă de vacă, pasăre sau pește (150—200 g/zi), brînză de vaci, cașul sau urda (50—100 g/zi), laptele și iaurtul (300—400 g/zi), ouăle fierte moi (4—5/săptămîna) furnizează acizii aminați esențiali necesari sintezelor proteice și regenerării hepatice.

Fructele crude, sucurile de fructe, zarzavaturile și *legumele verzi* vor asigura necesarul de vitamine. Trebuie evitate varza și legumele bogate în celuloză, care întrețin fermentații intestinale.

Făinoasele, ca grișul, orezul, pastele făinoase și dulciurile, totalizînd 300—400 g/zi, sînt necesare acoperirii nevoilor energetice.

Lipidele vor fi asigurate, de preferat, din uleiuri vegetale (40—60 g/zi), care sînt mai bine metabolizate de ficatul insuficient.

Se vor evita alimentele conservate, fermentate sau sărate, condimentele (piper, muștar, oțet, boia), prăjelile, sosurile și în special băuturile alcoolice.

Dieta va cuprinde astfel 100—200 g proteine, 40—50 g lipide și 300—400 g glucide, realizînd o rație de 2 000—2 500 calorii, în funcție de eforturile depuse.

În ciroze, alimentația va fi ca în hepatitele cronice, cu excepția *fazei ascitice* sau de mare insuficiență hepatică, cînd dieta va fi *desodată* și cu *proteine reduse*, pentru a evita encefalopatia.

Se vor evita tulburările intestinale de fermentație sau putrefacție prin diete adecvate, fermenți digestivi și, eventual, bacteriostatice locale (ftalil-sulfatiazol, Negamicin).

2. *Tratamentul medicamentos* are astăzi posibilități multiple de influențare a bolilor hepatice prin substanțele anabolizante, vitaminice, lipotrope, antiinflamatorii, imunosupresive și diuretice, utilizabile în asocieri variate de la caz la caz.

Stimularea sintezelor proteice se face prin *anabolizante* de tip hormonal: propionat de testosteron 25 mg (1—2 fiole săptămânal) sau derivați testosteronici, mai puțin virilizanți, ca metilandrosteron (Madiol) sau metiltestosteron (2—4 comprimate/zi) și, de preferat, prin *clortestosteron acetat* (Steranabol) (2 ml i.m. la 2 zile, 12—15 administrări). De asemenea au acțiune anabolizantă vitamina B₁₂ în doze mari (1 000 γ la 1—2 zile, 12—15 administrări) ca și *vitaminele B₁, B₂ și B₆*, care intervin în procesele enzimatice și energetice ale metabolismelor hepatice. În hepatitele cronice severe și în cirozele cu scăderea marcată a albuminelor serice alimentația va fi suplimentată prin administrarea parenterală, la 2—3 zile, în perfuzie, de *soluții de acizi aminați* (Aminofusin, Trophosan ș.a.) sau de *albumină umană*.

Substanțele lipotrope — ca metionina, colina, betaina, inozitolul — sînt indicate în special în hepatitele și cirozele nutriționale sau alcoolice, care evoluează cu steatoză hepatică și se administrează de obicei asociate cu vitaminele menționate mai sus.

Ca *agenți antiinflamatori* se folosește Prednisonul.

Este indicat în *hepatitele cronice active* sau *agresive*, în *hepatitele cirogene* și în *ciroza biliară primitivă*, boli cu procese inflamatorii și imunotoxice, atestate de puncția-biopsie și de prezența diferiților anticorpi în serul bolnavilor. Tratamentul va fi îndelungat, pe o perioadă de circa 6—12—18 luni, în cure de câte 40—60 de zile, cu pauze de 20—30 de zile, începînd cu 40—60 mg/zi în prima săptămână, apoi scăzînd treptat cu

cîte 5 mg în fiecare săptămână, ajungîndu-se la doze de întreținere de 20—15 mg/zi sau de 30 mg din două în două zile. Dieta va fi fără sare, asociată cu anabolizante și cu 1—2 g ClK/zi. Tratamentul va fi aplicat sub control medical, iar la instituirea lui se va ține seama de contraindicațiile cunoscute (ulcer gastroduodenal, diabet zaharat, infecții etc.).

În unele forme de hepatite cronice agresive, cu procese imunologice atestate prin probe de laborator și în care nu sînt suportate sau nu sînt indicate dozele mari de glucocorticoizi, se folosește asocierea Prednisonului (20 mg) cu *Azatioprină* (Imuran, Imurel) (75—100 mg/zi), în cure de 40—60 de zile, cu pauze și reluări, timp de 1—2 ani.

În *faza de edeme și ascită* a cirozelor dieta alimentară va fi hiposodată, bogată în proteine, iar medicația va cuprinde substanțe diuretice, ca *Nefrix* (hidroclorotiazidă), 1—3 comprimate de 25 mg, sau *Ufrix* (benzotiadiazină), 2—4 comprimate de 5 mg, sau *Furosemid* (Lasix, Furantral), 1—3 comprimate de 40 mg/zi, în cure de 3—5 zile, cu pauze. Cînd efectul acestor diuretice este insuficient sau s-a epuizat, se administrează *diuretice mercuriale* injectabile (Novurit, Salyrgan) sau *Edecrin* (acid etacrinic) — 50—100 mg/zi. În ascitele refractare la medicația diuretică se va aplica un tratament antialdosteronic, cu *spironolactone*, ca *Aldactonă* — 4—6 comprimate de 100 mg/zi, timp de 6—10 zile —, asociate cu un saluretic. În timpul diurezelor crescute se va da 1—2 g ClK, *per os*, pentru a evita hipokaliemia și producerea precomei sau comei hepatice diselectrolitice.

În cirozele cu icter cronic și prurit intens se folosește colestiramina — un chelator intestinal al sărurilor biliare — în doze de 8—12 g/zi, timp de 10—12 zile.

Dacă sînt indicii clinice și serologice de *infecție luetică* activă se va aplica

Penicilină — 600 000 — 1 milion u./zi, pe un interval de 15—20 de zile —, care poate opri procesele gomoase și aduce uneori ameliorări nesperate.

Tratamentul complicațiilor. 1. În *hemoragiile digestive superioare* la cirofici se recomandă internarea în secții de terapie intensivă, sub supraveghere mixtă medicală și chirurgicală. Se vor aplica *hemostatice* peroral, *Trombină* în soluție și *vitamină K* (Fitomenadion) — 4—6 fiole i.m./24 ore, *Venostat* — 3—4 fiole/zi și, dacă sînt indicii de fibrinoliză, se adaugă *Acidul epsilon-aminocaproic*, în soluție de 40% (2—4 ml, lent intravenos, de 3—4 ori/zi).

Perfuzii de sînge izogrup sau grup 0 sau substituenți de plasmă (Dextran) vor înlocui sîngele pierdut, iar în pericol de colaps circulator se va aplica *hemisuccinat de cortizon* (2—3 fiole) sau *Noratrinal* (1 fiolă, în perfuzie de glucoză sau sînge).

Dacă hematemezele sau melenele nu se opresc în 24—36 de ore, *intervenția chirurgicală* este preferabilă așteptării. Aplicarea unei *sonde cu balonase* de tip Sengstaken-Blakmoore sau de alt tip poate aduce oprirea hemoragiei în unele cazuri prin comprimarea venelor sîngerînde din esofag sau fornix.

2. În *encefalopatiile hepatice* orientarea terapeutică se face după patogenезa prezumată sau cunoscută.

În *encefalopatia prin mare insuficiență hepatică* (endogenă) sînt indicate perfuziile cu *glucoză* 5—10% (250 ml de 2—3 ori/zi), în care se adaugă 2—3 fiole de *hemisuccinat de cortizon* asociate cu vit. C (2—3 fiole i.m.) și cu administrarea intermitentă de oxigen prin sondă nazală, eventual oxigenoterapie hiperbară. Supele de zarzavat, zeama de fructe, siropurile sînt recomandate cînd ingestia este posibilă.

În *comele* prin necroze hepatice acute, exsanguinotransfuzia sau perfuzia extracorporeală prin ficat de

porc sau de babuin poate aduce unele ameliorări.

În *encefalopatia portal-sistemică* cu amoniemie crescută este util a goli colonul prin 1—2 clisme evacuatoare și a administra un *bacteriostatic* cu acțiune locală ca *Negamicin* sau Neomicin (3—4 g/zi) pentru reducerea proceselor de putrefacție; în stare de comă — Solvocilin, intravenos. Sînt utile de asemenea *lactuloza* — un dizaharid administrat în sol. 50% (40—60 ml *per os*), cu acțiune acidifiantă și laxativă pentru colon, ca și administrarea de *acid aspartic* (Aspafort) în perfuzie lentă (3—4 fiole/zi). În formele severe se aplică glucoză 5% în perfuzie și hemisuccinat de cortizon. În formele agitate, calmarea se poate obține prin injecții (1—2 fiole) de *scopolamină* sau prin Diazepam. Nu se vor da barbiturice sau opiacee. Dieta va fi hidrocarbonată, *fără proteine*, cu supe de zarzavat, compot, dulciuri, făinoase.

În *encefalopatia diselectrolitică* cu hipokaliemie se dau 3—4 g *clorură de potasiu* peroral sau sol. 15% i.v., la care se adaugă glucoză 5%, în perfuzie, și vitamina B₁ (100 mg subcutanat, zilnic).

Tratament chirurgical. În hepatitele cronice și cirozele *spleno-megalice* cu manifestări de *hipersplenism hematologic* (pancitopenie și sindrom hemoragipar), *splenectomia* aduce redresarea hematologică. În prealabil trebuie stabilită starea hepatică favorabilă intervenției.

S-a recomandat *splenectomia*, cu rezultate inegale, și în unele hepatite cronice și ciroze hepatice cu procese imunotoxice, prin elaborarea de variați anticorpi presupuși a fi de origine splenică.

În cirozele hepatice, în care au existat deja 1—2 hemoragii digestive, este utilă stabilirea chirurgicală a unui *șunt porto-cav* sau *spleno-renal*, care suprimă hipertensiunea portală. S-au

încercat, de asemenea decorticarea ficatului și crearea de aderențe cu peritoneul diafragmatic.

Eficiența tratamentului în hepatitele cronice și ciroze este greu de apreciat la fiecare caz în parte, întrucât pot surveni ameliorări spontane. Pe loturi comparative de bolnavi se pot observa ameliorări clinice și biologice. Scade numărul deceselor în formele inițial severe și se prelungește și supraviețuirea în formele cronice, moderat avansate, de hepatită. În special în hepatitele și cirozele alcoolice și nutriționale dieta hiperproteică și suprimarea băuturilor alcoolizate aduc ameliorări evidente și supraviețuiri îndelungate.

Profilaxia hepatitelor cronice și a cirozelor hepatice comportă măsuri medicale și sociale.

Combaterea hepatitelor acute virale prin *măsuri medicale și organizatorice privind hepatitele de inoculare* (anti-

sepsia instrumentelor, verificarea donatorilor de sânge, seringi personale) reprezintă, implicit, și profilaxia formelor cronice. Posibilitatea unei vaccinări antihepatită virală rămâne încă un deziderat.

Lupta contra *alcoolismului și subnutriției* prin măsuri predominant sociale constituie prevenirea hepatozelor și a cirozelor posthepatozice.

Profilaxia secundară, respectiv a evoluției spre forme evolutive grave și spre complicații, a hepatitelor cronice și cirozelor hepatice este inclusă în tratamentul rațional și adecvat al acestor boli.

Organizarea *sanatoriilor de postcură* pentru hepatitele acute și pentru formele prelungite sau recidivante, în special pentru copii și tineri, ar facilita tratamente îndelungate de 2—4 luni, dietetice și medicamentoase, necesare ameliorării sau stabilizării acestor boli

STEATOZA HEPATICĂ

Etiopatogenie. Încărcarea cu *grăsimi exogene*, aduse la ficat din depozitele periferice, respectiv *infiltrația grasă hepatocelulară*, se datorește unei deficiențe în esterificarea grăsimilor neutre, în transformarea lor în *fosfolipide* — formă sub care ele pleacă din ficat și servesc economiei generale și, inclusiv, celei hepatice.

Normal, ficatul conține 6—8 g% grăsimi; acumulările mai mari fac ca acestea să apară în citoplasma celulelor hepatice sub formă de picături sau de conglomerate grase, care pot, în formele severe, să ocupe întreaga celulă, cu împingerea nucleului la periferie. Încărcarea grasă hepatică poate să apară mai rar prin *leziunile celulei hepatice*, prin *degenerescența grasă* a celulei, produsă de agenți infecțioși sau toxici.

Steatoza hepatică este frecventă la *alcoolici* și la cei cu *carențe sau dezechilibre nutriționale*, condiții care se întâlnesc deseori la același bolnav. Consumul excesiv de alcool cruță arderea grăsimilor, iar defectele alimentare — în special lipsa de proteine și excesul de grăsimi — duc la scăderea potențialului enzimatic de esterificare și la acumularea lor în ficat. Inițial

steatoza este pură, dar ulterior apar reacții inflamatorii și fibroase în ficat, mergând spre hepatite cronice și, uneori, până la ciroză. Ficatul gras se întâlnește la populațiile subnutrite, la bolnavi intestinali cu malabsorbție, la prizonierii de război subnutriți, la *diabetici*, obezi, în pancreatitele cronice, fie prin aport excesiv de grăsimi, fie prin carențe de proteine.

De asemenea, infiltrația grasă hepatică se constată în *infecțiile severe sau lungi*, ca: tuberculoza pulmonară cavitara, holera, toxiinfecțiile alimentare, colita ulcerosă, ca și în unele *intoxicații* profesionale sau accidentale cu fosfor, cloroform, arsenic, tetraclorură de carbon; mai rar o pot induce anticoncepționalele, anticoagulantele, tireostaticele și antibioticele.

În fine, ficatul gras este caracteristic unor *boli de metabolism*, ca dislipidoza colesterolică, boala Niemann-Pick cu depunere de sfingomielină, boli de obicei familiale sau ereditare, observate mai ales la copii. Mai rar *obezitatea* hipofizară și cea corticosuprarenală duc la acumulări grase în ficat.

Forme clinice. Clinic steatoza hepatică îmbracă o *formă cronică*, mai

frecventă și relativ benignă, o formă subacută și o formă acută mai rare și mai grave.

Forma cronică evoluează mult timp latent și se descoperă uneori întâmplător, la alcoolici, diabetici, tuberculoși, intestinali. Ficatul este mărit, regulat, nedureros, aspect la care se asociază deseori tulburări dispeptice necaracteristice. Probele de insuficiență hepatocelulară sînt normale sau slab pozitive. Retenția de bromsulfaleină este crescută. Hiperlipemia și hipoglicemia sînt frecvente. În faze mai avansate de steatoză, cînd apar leziunile inflamatorii și fibroase reactive, ca și necrozele hepatocelulare, apar treptat astenia, slăbirea, subicterul sau icterul, iar probele funcționale și ale inflamației cronice devin pozitive (vezi capitolul „Hepatitele cronice și cirozele hepatice“).

Formele acute și subacute se instalează relativ rapid în cursul unei infecții septicemice sau localizate, al unei toxiinfecții alimentare sau în ultimele luni de sarcină. Pe lângă semnele bolii de bază se adaugă inapetența, anorexia sau vărsăturile alimentare, care duc rapid la carențe proteice și degenerare grasă hepatică, cu astenie marcată, subicter sau icter, ficat mărit sau normal, moale, sensibil. Probele de insuficiență hepatocelulară sînt franc pozitive, cu scăderea albuminelor și a protrombinei, a glicemiei, creșterea frecventă a ureei, acetonurie.

Evoluția este uneori gravă, spre atrofie acută galbenă și exitus; sau alteori se constată trecerea spre leziuni necrotice subacute, care pot retroceda sub tratament, spre scleroze postnecrotice active sau reziduale.

Diagnosticul steatozei hepatice se pune pe baza antecedentelor și istoricului bolii, care arată infecții, intoxicații sau carențe alimentare, pe baza ficatului mărit, regulat și nedureros și fără splenomegalie, ținînd seama de explorările paraclinice, care arată frecvent funcții hepatice normale, și în special de puncția-biopsie hepatică, care pune în evidență încălcarea hepatocelulară cu grăsimi.

Tratamentul în steatozele secundare se adresează, în primul rînd, bolii de bază (tuberculoză, diabet, diaree cronică, hipotiroidism), a cărei corectare sau vindecare duce implicit și la ameliorarea ficatului gras. În steatozele alcoolice este necesară *oprirea totală* a consumului de alcool, iar în ficatul gras întîlnit la *denutriți* sau obezi, corectarea nutriției este primordială.

Se vor da diete *hiperproteice* (120—150 g/zi, în special din albumine animale) și *hipolipidice* (30—40 g grăsimi vegetale sub formă de ulei). Dieta va fi hipocalorică (1 500—1 200 cal./zi) la obezi și hipercalorică (2 500—2 000 cal/zi) la denutriți.

Pentru activarea fosforilărilor hepatice sînt utile preparatele bogate în substanțe lipotrope, metionină, colină și vitamine din grupa B.

SIFILISUL HEPATIC

Mai frecvent în deceniile trecute, sifilisul ficatului este astăzi relativ rar în țările dezvoltate, dar încă des întâlnit în cele subdezvoltate. Reprezintă una dintre localizările viscerale frecvente ale bolii.

Sifilisul hepatic congenital sau ereditar, fetal și infantil, transmis de la mamă prin sângele placentar, se manifestă la naștere prin *ficat dur* („ficat silex“) și *splenomegalie*, iar în lunile următoare prin tulburări dispeptice sau hemoragice. În formele severe apare icter și semnele unei insuficiențe hepatice severe, care conduce la exitus. Leziunile infiltrativ-gomoase sau difuze sînt bogate în *Spirochaeta pallida*. În formele mai puțin severe, hepatita luetică evoluează latent, cu hepatosplenomegalie și tulburări dispeptice moderate și cu probele de laborator pozitive (creșterea TGO și TGP, accelerarea V.S.H.), inclusiv seroreacția Wassermann.

Sifilisul hepatic prin infecție dobîndită, la adult, se întâlnește mai rar în faza secundară sub forma *icterului luetic precoce* (în afara tratamentului salvarsanic) cu hepatosplenomegalie sau, mai frecvent, sub forma unei *hepatite fruste*,

latente, cu ficat și splină moderat mărite și cu probele de inflamație și citoliză hepatică pozitive în ser.

Mai frecvent sifilisul hepatic dobîndit apare în *faza tardivă, terțiară*, cînd infecția luetică nu a fost depistată și tratată la timp.

Forme anatomoclinice. Clinic, manifestările apar la 10—15 ani de la inocularea infecției și îmbracă forme anatomoclinice variate: sclerogomoase, gomoase pure și cirotic-luetice.

În *forma sclerogomoasă*, cea mai frecventă, bolnavii acuză tulburări dispeptice și deseori *dureri în hipocondrul drept*, uneori iradiate ascendent, cu caracter colicativ, datorate *perihepatitei* frecvente în această formă. Ficatul este *mare, dur, neregulat*, cu proeminențe și adîncituri („ficat legat în sfori“), sensibil sau dureros la palpare.

Splenomegalia este totdeauna prezentă. Frecvent boala este *febrilă*, cu febră neregulată sau pseudopalustră, prelungită, datorită probabil necrozelor din gomele hepatice. Uneori, se găsesc semnele urinare ale unei atingeri renale.

Starea generală se *alterează* — apar slăbirea, astenia, anemia. Biologic, pro-

bele biochimice și serologice sînt asemănătoare cu acelea din hepatita cronică activă, agresivă, iar reacțiile pentru lues, pozitive. În ficat, punerea în evidență a treponemei este foarte rar posibilă.

Evoluția spre ciroză nu este rară.

Forma gomoasă pură, rară, prezintă un ficat mărit, ferm și cu formațiuni macronodulare, unice sau multiple, dure, cu caracter pseudoneoplazic. Gomele conglomerate formează tumori, care seamănă cu un lob hepatic („ficat lobat“), eventual cu un lob Spiegel mărit.

Splenomegalia este prezentă, febra rară, starea generală conservată, probele hepatice moderat alterate, seroreacțiile pentru lues pozitive.

Forma cirotică se datorește leziunilor sclerogomoase și în special proceselor infiltrative difuze cu mers cirogen. Îmbracă des forma hepatosplenomegalică, anascitică, cu febră și anemie. Este greu de precizat în ce măsură intervin în generarea cirozei,

în afara spirochetei, și alte agresiuni infecțioase supraadăugate, toxice sau nutriționale.

Diagnosticul pozitiv al sifilisului hepatic se face pe baza șancrului primar din antecedente, a seroreacțiilor pozitive pentru sifilis și pe prezența ficatului mărit, dur, neregulat, deseori dureros, asociat cu splenomegalie și stare febrilă. În cazurile neconcludente, mai ales în formă tumorală, proba tratamentului confirmă deseori diagnosticul.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu neoplasmele ficatului, cu chistul hidatic unic sau alveolar și cu cirozele hepatice postvirale sau nutriționale.

Tratamentul cu Penicilină, în administrări zilnice, de 600 000 pînă la 1 milion u., timp de 15—20 de zile, continuat cu o serie de 12 injecții de bismut, este bine suportat și eficient. Deseori se obțin ameliorări clinice și biologice evidente. Curele cu Penicilină și bismut se repetă de 2—3 ori.

Stimularea regenerării hepatice se face ca în hepatitele cronice active.

TUBERCULOZA HEPATICĂ

Localizarea primitivă și izolată a tuberculozei în ficat este foarte rară, mai frecvent ea constituind o localizare secundară în cursul tuberculozei pulmonare, digestive sau cu alt sediul.

În *tuberculoza miliară generalizată* ficatul este interesat în 80 — 90 % din cazuri, deseori fără manifestări hepatice clinice evidente. Ficatul este moderat mărit, iar puncția-biopsie evidențiază foliculi tuberculoși. Tabloul clinic este dominat de generalizarea infecției.

Frecventă este de asemenea localizarea hepatică în *tuberculozele digestive și splenice*.

Tuberculoza pulmonară cavitara se complică în 20—25 % cu diseminări hepatice, uneori mute clinic; mai rar tuberculoza urinară și cea vertebrală. Diseminarea se face pe cale sanguină arterială sau portală.

Leziunile hepatice sînt miliare sau micronodulare, mai rar macronodulare, prin conglomerarea de tuberculi. Leziunile au structură granulomatoasă, cu b. Koch în interior și tendință la cazeificare.

Simptomatologie. Clinic, se constată frecvent tulburări digestive, abdo-

menul este dureros spontan sau la palpare, *ficatul mărit, neted, ferm*, mai rar neregulat.

Splenomegalia moderată este prezentă.

Hepatita tuberculoasă evoluează *febril*, cu astenie, pierdere ponderală și evoluția ei depinde, în primul rînd, de tuberculoza primară, pe care o complică.

Examenele de laborator arată V.S.H. accelerată, anemie, deseori creșterea fosfatazei alcaline și a retenției brom-sulfaleinei. Radiografia abdominală permite uneori vizualizarea calcifierilor hepatice sau paraaortice, iar scintigrama indică o captare neuniformă a radioizotopului, mai rar lacune. Puncția-biopsie hepatică pune în evidență leziunea granulomatoasă caracteristică.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe hepatomegalia regulată și sensibilă, pe splenomegalie, pe cutireacția la tuberculină intens pozitivă, ca și pe existența focarelor tuberculoase primare. În cazurile neconcludente, puncția-biopsie hepatică poate lămuri diagnosticul.

TUBERCULOZA HEPATICĂ

Localizarea primitivă și izolată a tuberculozei în ficat este foarte rară, mai frecvent ea constituind o localizare secundară în cursul tuberculozei pulmonare, digestive sau cu alt sediu.

În *tuberculoza miliară generalizată* ficatul este interesat în 80 — 90 % din cazuri, deseori fără manifestări hepatice clinice evidente. Ficatul este moderat mărit, iar puncția-biopsie evidențiază foliculi tuberculoși. Tabloul clinic este dominat de generalizarea infecției.

Frecventă este de asemenea localizarea hepatică în *tuberculozele digestive și splenice*.

Tuberculoza pulmonară cavitara se complică în 20—25 % cu diseminări hepatice, uneori mute clinic; mai rar tuberculoza urinară și cea vertebrală. Diseminarea se face pe cale sanguină arterială sau portală.

Leziunile hepatice sînt miliare sau micronodulare, mai rar macronodulare, prin conglomerarea de tuberculi. Leziunile au structură granulomatoasă, cu *b. Koch* în interior și tendință la cazeificare.

Simptomatologie. Clinic, se constată frecvent tulburări digestive, abdo-

menul este dureros spontan sau la palpare, *ficatul mărit, neted, ferm*, mai rar neregulat.

Splenomegalia moderată este prezentă.

Hepatita tuberculoasă evoluează *febril*, cu astenie, pierdere ponderală și evoluția ei depinde, în primul rînd, de tuberculoza primară, pe care o complică.

Examenele de laborator arată V.S.H. accelerată, anemie, deseori creșterea fosfatazei alcaline și a retenției bromsulfaleinei. Radiografia abdominală permite uneori vizualizarea calcifierilor hepatice sau paraaortice, iar scintigrama indică o captare neuniformă a radioizotopului, mai rar lacune. Puncția-biopsie hepatică pune în evidență leziunea granulomatoasă caracteristică.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe hepatomegalia regulată și sensibilă, pe splenomegalie, pe cutireacția la tuberculină intens pozitivă, ca și pe existența focarelor tuberculoase primare. În cazurile neconcludente, puncția-biopsie hepatică poate lămuri diagnosticul.

Diagnosticul diferențial se face cu alte granulomatoze hepatice din lues, sarcoidoză, bruceloză, berilioză, limfogranulomatoză Hodgkin.

Tratamentul tuberculostatic privește, în primul rînd, tuberculoza primară pulmonară sau cu alt sediu, ținînd

seama de principiul asocierii tuberculostaticelor și de acțiunea lor eventual nocivă asupra ficatului. Se vor evita Etionamida și PAS.

Asocierea cu anabolizante generale și hepatice, ca și cu vitamine din grupul B este totdeauna utilă.

ABCESUL HEPATIC

Afecțiune relativ rară a ficatului, abcesul hepatic se constituie ca urmare a unei embolii bacteriene sau a unei infecții biliare ascendente, care produc în ficat o inflamație localizată, rapid necrotică, evoluind spre supurație. Supurația este produsă de bacterii sau protozoare (amibe) și îmbracă o formă acută, deseori gravă și cu procent mare de mortalitate.

Infecția ficatului se face frecvent pe *cale biliară ascendentă*, prin angiocolite septice întreținute de procese obstructive hepatocoledociene sau colecistice infectate. De asemenea, frecventă este și *calea sanguină portală*, care transportă agenți infecțioși ai unor boli din cavitatea peritoneală.

Mai rar infectarea se face pe *cale arterială*, ca urmare a unui infarct hepatic sau a unui ficat chistic infectat.

Abcesul hepatic este în majoritatea cazurilor *solitar* și se dezvoltă de preferință în lobul drept, dar uneori are o dezvoltare *multiplă*, în special când este generat de o angiocolită supurată. Germenii mai frecvent găsiți sînt colibacilul, *Klebsiella*, anaerobii, streptococul și stafilococul.

Simptomatologie. Tabloul clinic în faza acută se manifestă prin febră, frisoane, anorexie, alterarea stării generale, facies toxic, dureri în hipocondrul drept, deseori subicter.

Ficatul este mărit, dureros la palpare. Uneori, nu se simt la palpare decît o împăstare dureroasă în hipocondrul drept și un ușor edem al peretelui la baza toracelui. În săptămînile următoare apar frecvent semne de *pleurită dreaptă*, frecături pleurale sau raluri congestive. În faza colectată și de creștere se constată o ridicare a matității hepatice anterior sau în axilă și, uneori, o bombare a ficatului în epigastru, renitentă sau fluctuantă.

Din istoricul bolii se rețin uneori amigdalita acută, apendicita, furunculoza sau starea diareică, care au precedat cu cîteva zile sau săptămîni debutul infecției hepatice; alteori, o călătorie într-o regiune tropicală. Deseori abcesul apare ca primitiv.

Evoluția spre *cronicizare* — rară în abcesele bacteriene, ceva mai frecventă (5—20%) în cele amibiene — duce după 3—4 luni la închistarea sau incapsularea abcesului, cu puroi în interior. Deseori se stabilesc fisuri sau

fistule cu căile biliare. Febra se atenuază și starea generală se ameliorează.

Examenale de laborator arată V.S.H. accelerată, leucocitoză importantă cu neutrofilie, creșterea moderată a bilirubinei și a fosfatazei alcaline. Probele de insuficiență hepatică sînt normale sau ușor modificate.

Radiologic, se constată umbra hepatică mărită, ridicarea și mobilitatea redusă a hemidiafragmului drept, uneori obstruarea sinusului costodiafragmatic drept sau semne de atelec-tazie a bazei pulmonare drepte și deplasarea stomacului spre stînga.

Scintigrama hepatică de față și profil arată defecte de captare izotopică, unice sau multiple, iar *puncția exploratoare* în ficat aduce puroi alb-gălbui sau maroniu, deseori rău mirositor, în care se pun în evidență bacterii sau amibe. **Antibiograma** indică antibioticele active.

Complicațiile abcesului hepatic, relativ frecvente și grave, sînt pleurezia purulentă, pericardita, abcesul subfrenic, fistulele bronhopulmonare, fistulele digestive, abcesele metastatice pulmonare, cerebrale sau renale.

Diagnosticul pozitiv trebuie precizat în faza inițială, cînd se pot împiedica evoluția gravă și complicațiile. Febra septică, mărirea dureroasă a ficatului, reacțiile pleuro-pulmonare drepte, leucocitoza și scintigrafia hepatică permit fixarea diagnosticului. Cercetarea bacteriologică a hemo-

culturii și în special a puroiului scos prin puncție indică germenii supurației sau prezența amibelor. Pentru abcesul amibian pledează prezența bolnavului într-o regiune tropicală și depistarea în frotiul din raclajul mucoasei rectale a amibelor sau probele pozitive seroimunologice specifice.

Diagnosticul diferențial se face cu chistul hidatic hepatic supurat, cu tumorile hepatice, cu abcesul subfrenic și cu stările septicemice, fiecare cu semnele lor clinice și de laborator caracteristice.

Tratamentul abcesului bacterian este chirurgical și constă în evacuare și drenaj pe cale posterioară sau anterioară, sub protecție continuă de antibiotice.

În *abcesele multiple*, greu de rezolvat chirurgical, din colangitele supurate, tratamentul medical cu antibiotice în doze mari și eventual ablația unui colecist litiazic infectat sau a unui calcul coledocian dau uneori rezultate satisfăcătoare.

Abcesul hepatic amibian se tratează chirurgical, cu deschidere și drenaj la perete, asociat cu administrări i.m. zilnice de Emetină, de preferat de 2-dehidroemetină (mai puțin toxică) 1 mg/kilocorp/zi, asociată cu *Clorochin*, 300—600 mg *per os*.

Diagnosticul precoce și aplicarea tratamentului cu antibiotice în doze mari, ca și intervenția chirurgicală au redus mult letalitatea mare (40—60%) de care era grevat abcesul hepatic.

TUMORILE FICATULUI

TUMORILE BENIGNE

Tumorile benigne (fibroame, adenome solitare, hamartoame) sînt rare, deseori asimptomatice și descoperite la necropsie. Dintre tumorile cu manifestări clinice sînt de menționat hemangiomul și ficatul chistic sau polichistic.

HEMANGIOMUL (CAVERNOMUL)

Hemangiomul se dezvoltă lent și poate produce hepatomegalii enorme, neregulate, dure, cu senzația de greutate sau dureri în hipocondrul drept. Splina rămîne normală. Organele vecine sînt deplasate spre stînga sau în jos. Starea generală este mult timp conservată, iar insuficiența hepatică moderată și tardivă. Puncția-biopsie este contraindicată. Laparoscopia și scintigrafia izotopică aduce date concludente.

DEGENERAREA CHISTICĂ (FICATUL POLICHISTIC)

Ficatul polichistic — malformație biliară congenitală, constituită din dilatații chistice biliare — este deseori

asociată cu rinichiul polichistic. Chisturile cresc lent și ficatul neregulat, nedureros, poate ajunge la dimensiuni mari. Palparea rinichilor, mari și neregulați, ridică prezumția ficatului polichistic. Alteori, anomalia rămîne o descoperire necropsică.

Tumorile benigne în special adenomele, pot evolua spre carcinoame.

TUMORILE MALIGNE

Tumorile maligne se grupează în primitive și secundare sau metastatice.

NEOPLASMELE HEPATICE PRIMITIVE

Neoplasmele hepatice primitive se dezvoltă rar în ficatul sănătos și mai frecvent în cel cirotic. În Europa, neoplasmele hepatice complică mai des cirozele alcoolice (Franța, Anglia, Țările Scandinave ș.a.). În Africa și în Extremul Orient cirozele posthepatice se complică mai des prin adenocancer. 5—10 % din ciroze suferă aceas-

tă degenerare malignă, deși în ultimii 15—20 de ani frecvența adenocancerelor hepatice pare în creștere (15—25 %) în Europa, marcînd un salt după vîrsta de 60 de ani și ocupînd locul al treilea în rîndul cancerelor viscerale.

Cele mai multe neoplasme primitive pleacă de la celula hepatică (hepatoame); în ciroze de la adenomele regenerative; alteori punctul de plecare îl constituie epiteliul biliar (colangioame). Mult mai rare sînt sarcoamele, melanoamele sau heman-gioendotelioamele.

Ficatul canceros este mai frecvent la bărbați, la vîrstnici și bătrîni.

Simptomatologie. Clinic, primele
acuze sînt de ordin general — slăbire,
inapetență, anemie, stare febrilă. O
biectiv, se constată *hepatomegalie* dură,
regulată (cancer masiv) sau neregula-
tă (cancer nodular), dureroasă spon-
tan sau la palpare. Uneori, ficatul bom-
bează în epigastriu, iar la auscultație
se aude un suflu vascular. În lipsa ci-
rozei, splina este normală. Evoluția
este uneori rapidă, în cîteva luni; alte-
ori, poate avea o durată de 1—2 ani.
Complicații frecvente sînt *metastaza-
rea* în plămîni sau oase, trombozarea
veneii porte sau a venelor suprahepa-
tice, cînd apar ascita și edemele mari.

Examenenele de laborator arată V.S.H. mult accelerată, anemie, probele funcționale hepatice normale sau slab pozitive, creșterea α_2 -globulinelor și apariția în ser a α_1 -fetoproteinelor. Deseori cresc valorile fosfatazei alcaline. Laparoscopia, biopsia dirijată, scintigrafia izotopică și arteriografia hepatică selectivă aduc date valoroase pentru diagnostic.

Diagnosticul diferențial se face cu *cirozele hepatice* postnecrotice, macronodulare — în care istoricul, evoluția, splenomegalia și hepatograma bio-

chimică indică procesul inflamator cirotic — și cu *chistul hidatic hepatic* — în care evoluția îndelungată, starea generală bună, lipsa splenomegaliei pledează pentru un proces benign.

Tratamentul este paliativ și constă în menținerea nutriției și calmarea durerilor. În cazurile unor tumori izolate se încearcă *hepatectomie reglată*, iar în tumori multiple aplicarea loco-regională, prin cateterismul vaselor hepatice de citostatice (5-fluorouracil ș.a.) — substanțe care produc necroze intratumorale și, uneori, prelungesc supraviețuirea. Imunoterapia anticanceroasă și transplantul de ficat rămân probleme de viitor.

NEOPLASMELE HEPATICE SECUNDARE

Sînt mai frecvente decît cele primitive și reprezintă *metastazele hepatice* plecate de la tumori din tubul digestiv, pancreas, vezicula biliară, glanda mamară, tegumente. Transportul celulelor neoplazice se face pe cale sanguină. Tipul celular este acela al tumorii primitive.

Simptomatologie. Clinic, se constată *hepatomegalie*, uneori enormă, neregulată, nodulară, dură, sensibilă sau dureroasă spontan și la palpare. Deseori, dimensiunile ficatului cresc de la o săptămână la alta. Splina este normală. Starea generală se alterează rapid: slăbire, stare subfebrilă sau accese febrile (necroze intratumorale), astenie fizică, anemie. Icterul sau ascita hemoragică sînt mai rare și tardive.

Evoluția se termină în cîteva luni prin cașexie sau infecții intercurrente.

Examenle de laborator arată aceleași anomalii ca și în neoplasmle

primitive, dar cu lipsa α_1 -fetoproteinelor. În cazuri neconcludente, laparoscopia, biopsia dirijată și scintigrafia izotopică aduc date revelatoare. În lichidul de ascită se găsesc, uneori, celule neoplazice.

Diagnosticul se face, ca în formele primitive, cu cirozele, chistul hidatic

hepatic și cu rarele tumori benigne (hamartom, hemangiom).

Tratamentul va susține starea generală, va calma durerile. Se încearcă *ligaturarea arterei hepatice*, care frinează într-o măsură dezvoltarea tumorilor hepatice, și *chimioterapia loco-regională* cu citostatice.

CHISTUL HIDATIC HEPATIC

Epidemiologie. Echinococoza hepatică este produsă de dezvoltarea sub formă chistică, în ficat, a ouălor embrionate de *Taenia echinococcus* (vierme lat care trăiește în intestinul câinelui și ale cărui ouă, răspândite împreună cu fecalele pe sol, vin în contact accidental cu unele alimente). Din intestinul omului, embrionul hexacant trece în vasele sistemului portal și ajunge în ficat, unde se dezvoltă sub forma unui *chist unic* sau a unui *chist multiplu alveolar*.

Câinele se infestază ingerând viscere sau membrane chistice de la animale bolnave (oaie, vită, porc), de obicei în jurul abatoarelor insuficient supravegheate veterinar.

La om, chistul hidatic alveolar este mai frecvent în sudul Germaniei, Tirol, Elveția, Islanda, Franța.

În ficat embrionul dezvoltă o veziculă, care crește încet (circa 4—5 mm în 4 luni) și a cărei membrană internă proligeră generează în interior vezicule-fiice cu un lichid clar.

Simptomatologie. Evoluția clinică rămâne mult timp *latentă*, până ce chistul, după ani de creștere în ficat, produce o *hepatomegalie*, resimțită ca o greutate sau ca o apăsare în epi-

gastru și hipocondrul drept. Deseori ficatul bombează în epigastru și se simte la palpare ca o formațiune relativ dură, regulată, uneori *renitentă*, după gradul de apropiere a chistului de suprafața ficatului. Alteori, chistul se dezvoltă spre torace, ridicând matitatea hepatică, sau se dezvoltă pe fața inferioară a ficatului, palparea acestuia făcându-se mult sub rebord, în hipocondrul și flancul drept. Ficatul astfel mărit nu este dureros. *Splina* este *normală*.

În cursul evoluției apar uneori *erupții urticariene* sau semne de *pleurită dreaptă*. Starea generală este păstrată. Rareori chistul moare și se calcificază.

Complicațiile apar când chistul atinge dimensiuni mari și apar *fisuri sau rupturi*, prin care lichidul și veziculele pătrund în căile biliare și produc un icter obstructiv. Mai rar ruptura se face în cavitatea peritoneală sau, prin diafragm, în bronhii. Frecvent, chistul rupt se infectează formând o *cavitate supurată*, cu febră, frisoane, icter.

Diagnosticul se face pe baza prezenței unui ficat mărit, a unei spline normale; reacțiile cutanate pozitive la injectarea de antigen hidatic sau

prin seroreacția Weinberg-Pirvu oferă certitudinea. Deseori există o eozinofilie sanguină importantă. Radiologic, umbra hepatică apare mult mărită, iar la examenul radioizotopic se observă o *lacună mare, regulată*, în ficat. Puncția-biopsie hepatică este contraindicată.

Tratamentul este chirurgical, prin deschiderea, formolizarea, evacuarea

chistului și apoi extragerea membranei respective.

Supravegherea abatoarelor și incinerarea sau îngroparea viscerelor de la animalele bolnave de echinococoză împiedică răspândirea bolii la câini și la oameni. Evitarea promiscuității cu câinii — în special a copiilor — înăltură ajungerea ouălor pe mâinile și în gura lor.

TROMBOZA PRIMITIVĂ A VENELOR HEPATICE (BOALA VENOOCLUZIVĂ SAU SINDROMUL BUDD-CHIARD)

Se întâlnește la copiii din Jamaica, din Orientul Apropiat (Egipt, Irak, Israel) și din Africa de Sud.

Etiopatogenie. Ca factori etiopatogenici sînt incriminați unii *alcaloizi vegetali* existenți în hrana copiilor, de tipul α -toxinei din *Aspergillus flavus*, dezvoltat pe cereale în Jamaica, sau de tip *Senecio* în regiunile Africii de Sud. Acești alcaloizi existenți și în unele *Compositae*, leguminoase și bovinacee ar leza mai puțin ficatul și mai mult endovena venelor hepatice, producînd o *endoflebită ocluzivă*. Experimental, la pisică, s-a putut produce cu acești alcaloizi ai pirolizidinei o ocluzie a venelor hepatice.

Simptomatologie. Boala îmbracă o formă lent evolutivă în Jamaica și o evoluție mai acută în celelalte regiuni. Debutul se manifestă prin dureri colicative în etajul superior al abdomenului, diaree, febră, urmate de apariția ascitei. Ficatul este mare, dur și deseori proemină la nivelul lobului stîng. Uneori, apare și o circulație colaterală epigastrică. Albumina serică este scăzută, iar V.S.H. normală.

Tratamentul este simptomatic — cu *diuretice* în faza de ascită și cu *heparină* și/sau *streptokinază* în faza inițială.

LIPOIDOZELE (TEZAURISMOZELE LIPOIDICE HEPATICE)

Lipidozele, boli dismetabolice deseori ereditare, sînt prezentate în cadrul bolilor hepatice, întrucît au totdeauna ficatul și splina ca sediu principal sau asociat al depunerilor variațiilor metaboliți lipoidici.

LIPOIDOZA KERAZINICĂ (BOALA GAUCHER)

Această entitate este caracterizată printr-o acumulare de kerazină în celulele reticulohistocitare din ficat, splină, ganglioni, mai rar din măduva osoasă sau din oase.

Etiopatogenie. Boala apare din copilărie, este deseori familială și se datorește unei tulburări înnăscute a metabolismului lipoizilor — respectiv al *cerebrozidelor* —, cu degradarea lor insuficientă și cu depozitarea metabolitului intermediar — *kerazina* — în celulele reticulohistocitare, în principal din splină și ficat. Probabil se datorește unui defect genetic, care nu asigură sintetizarea acelei proteine-enzimă, necesară degradării kerazinei.

Simptomatologie. Primele semne apar în copilărie și constau în *spleno-megalie*, apoi *hepatomegalie* — creștere

lentă, care face ca la vîrsta adultă ficatul și splina să atingă dimensiuni foarte mari.

Splina mărită, cu aspect deseori tumoral, ocupă întreg hipocondrul și flancul stîng, uneori întreg abdomenul stîng, este dură, regulată, sensibilă la palpare, dureroasă în infarcte și procese perisplenitice. De obicei produce o senzație de greutate în abdomen. Ficatul depășește cu 2—4 laturi de deget rebordul, este dur, regulat, insensibil. Mai rar se găsesc adenopatii periferice și profunde sau modificări osoase.

Anemia este frecventă, la aceasta adăugîndu-se uneori manifestări hemoragipare prin trombocitopenie.

În *forma osoasă* a bolii, depunerile de kerazină predomină în oase, care se deformează sau suferă fracturi spontane.

În materialul recoltat prin puncțiile-biopsie hepatice, ganglionare sau medulare se găsesc celule cu depozite de kerazină — celulele Gaucher.

Diagnosticul se pune pe baza splenomegaliei cu aspect tumoral, pe baza sindromului de hipersplenism hematologic (pancitopenie), la care se pot adăuga modificările radiografice osoase, și în special pe depistarea celu-

lelor caracteristice din ficat sau măduva osoasă.

Tratamentul se reduce la dietă săracă în lipide și la *splenectomie*, în cazul în care splenomegalia produce deplasări mari ale organelor vecine sau determină manifestări hemoragice.

LIPOIDOZELE COLESTEROLICE (XANTOMATOZELE)

Xantomatozele sînt caracterizate prin acumularea de colesterol în ficat, splină, tegumente și oase, în care se produc *leziuni granulomatoase* în jurul depozitelor de colesterol.

Forme clinice. Xantomatozele se grupează în *esențiale* sau primare și *secundare*, care complică uneori diabetul zaharat sau icterele colostatice prelungite.

În *xantomatoza predominant tegumentară* sau *guta lipoidică*, colesterolul se depozitează în tegumente, capsule articulare și tendoane sub formă de depuneri albe-gălbui proeminente sau de *nodoziți*. Se observă frecvent pe față, trunchi, coate, tendonul ahilian. Deseori se găsește și o hepatosplenomegalie moderată.

Cifrele înregistrate de colesterolul seric pot ajunge la 10—20 g, iar cele ale lipidelor totale la 40—70 g/l.

Xantomatoza predominant viscerală se traduce clinic prin hepatosplenomegalie marcată, datorită depunerii lipidului în aceste viscere, depuneri ce suscită deseori reacții inflamatorii, ce merg uneori

plnă la *ciroza xantomatoasă*. Se pot asocia moderate depuneri cutanate și la nivelul mucoaselor, în special, în laringe, producînd o răgușeală cronică.

Și în această formă se găsesc valori serice de colesterol și lipide crescute.

Diagnosticul lipidozelor colesterolice se face pe baza manifestărilor clinice, cutanate, viscerele sau osoase caracteristice, ținînd seama de cantitățile mari de colesterol esterificat și de lipide serice și, în special, de analiza histo- și citologică a materialului recoltat prin puncție-biopsie.

Lipidoza fosfatidică (boala Niemann-Pick), afecțiune de asemenea rară și întâlnită la copii, cu caracter eredito-familial, se manifestă din primele luni de viață prin *hepato-splenomegalie* și *adenopatii* periferice, balonare abdominală, deseori ascită. Anemia este frecventă. Singele apare lipemic, în ser sînt consemnate creșteri valorice variate ale lipidelor și colesterolului, bilanțul azotat este negativ și deseori are loc o retenție de sodiu. Dezvoltarea fizică și psihică este întîrziată, uneori asociîndu-se semne ale idiotei amaurotice.

Tulburarea metabolică constă în utilizarea și, mai ales, eliminarea defectuoasă a fosfatidelor, care se acumulează în celulele reticulohistocitare din viscere, în celulele ganglionare, musculare și în unele celule parenchimatoase sub formă de *sfigomielină*. Probabil este vorba de deficite enzimactice (lipaze, fosfataze) care împiedică utilizarea fosfatidelor.

Boala evoluează în 2—3 ani spre exitus.

de complicații

LITIAZA BILIARĂ

Prin litiază biliară se înțelege formarea de calculi în căile biliare. Această precipitare are loc de predilecție în căile biliare extrahepatice și în marea majoritate a cazurilor în vezicula biliară. Un număr important de bolnavi pot avea litiază biliară asimptomatică, care va fi descoperită radiologic, chirurgical sau la necropsie. Cazurile clinic manifeste prezintă de obicei colici biliare și/sau fenomene dispeptice. Desigur, confirmarea prezenței calculilor se face prin examenul radiologic: direct — pentru calculii radioopaci sau după administrare de substanță de contrast — pentru ceilalți calculi. Litiaza biliară poate produce complicații mecanice (obstrucție) și/sau inflamatorii (ale colecistului și/sau ale căilor biliare).

Incidență. Afecțiunea este relativ frecventă. În afară de om, ierbivorele suferă de litiază. Este cunoscută din antichitate, după cum reiese din scrierile lui Sylvaticus. În ultimii ani, însă, incidența pare să fie în continuă creștere, paralel cu cea a nivelului de trai și a duratei de viață. La femei, frecvența se situează în jur de 5% în a treia decadă de viață și la peste 30%

în cea de-a șaptea. Chiar dacă este mai frecventă la vîrstnici, poate fi găsită însă la orice vîrstă, chiar și la copii. Creșterea incidenței litiazei biliare odată cu vîrsta a fost explicată prin accentuarea stazei veziculare la bătrîni (viață sedentară, aport alimentar relativ mai redus, motilitate diafragmatică diminuată, secreție de colecistokinină mai scăzută), prin sporirea vîscozității bilei, prin micșorarea biliogenezei (și deci o modificare în compoziția bilei), prin hipercolesterolemie și prin deficitul secreției de hormoni sexuali.

Femeile prezintă fenomene clinice de litiază biliară de aproximativ trei ori mai frecvent decît bărbații. Pe studii necropsice predominanța sexului feminin este și mai marcată. Explicația diferenței între sexe se află, în primul rînd, în compoziția bilei: pe cînd concentrația în substanțe solide este mai mare la femei, raportul dintre acizii biliari 12- α -hidroxilați față de acizii biliari nehidroxilați, cel dintre sărurile biliare glicuronoconjugate și cele tauroconjugate, ca și raportul dintre acizii colici și acizii dezoxicolici sînt aproape de două ori mai mari la bărbați (Youself, 1972). În al doilea rînd

la femei hormonii estrogeni determină variațiile contractilității veziculei biliare, care diminuează premenstrual. În al treilea rând poate interveni sarcina, care crește colesterolul și favorizează staza în colecist și în căile biliare, prin presiunea intraabdominală crescută și prin hormonii de sarcină, care determină o hipotonie.

Rolul factorilor genetici a fost sugerat de marea frecvență a litiazei biliare în anumite țări (Europa, Orientul Mijlociu, S.U.A.): 7,5—22% (după variație statistici), în contrast cu absența afecțiunii în alte zone geografice (Indonezia, Africa Centrală) sau raritatea ei (India). Tot prin factori genetici se explică incidența impresionantă a calculilor biliari la femeile din unele triburi de indieni americani (triburile Pima, Chiperva), care fac litiază biliară în proporție de peste 50%.

S-au stabilit unele legături între sex, zona geografică, pe de o parte, și natura calculilor, pe de altă parte. În emisfera nordică par să domine calculii formați din colesterol și carbonat de calciu, iar în zonele tropicale — cei de bilirubinat de calciu. În Japonia, după cel de-al doilea război mondial, s-au modificat obiceiurile alimentare și odată cu aceasta a crescut mult litiaza colesterolică. Înainte de război predominau calculii de bilirubinați.

Femeile fac mai frecvent calculi de colesterol.

Etiopatogenie. Între colesterol și litogeneza biliară s-au stabilit relații pe baza frecvenței calculilor colesterolici. Nu există însă paralelism între colesterolemie și apariția litiazei. Ficatul normal transformă majoritatea colesterolului în acizi biliari. Funcția hepatică poate fi depășită de o alimentație dezechilibrată, bogată în acizi grași saturați, în colesterol și hipercalorică. Astfel pot apărea experimental, la maimuțe, calculi colesterolici.

Se dereglează în bilă raportul dintre colesterol, pe de o parte, și acizii biliari și fosfolipide, pe de altă parte, ceea ce favorizează litogeneza. Defectul primar este însă hepatic, deoarece ficatul elimină colesterol în exces. Ca factori favorizanți pot interveni carenta în vitamina A și excesul alimentar de vitamine din complexul B.

Pancreatita ar putea avea un rol etiopatogenic. Refluxarea de suc duodenal și pancreatic în canalele biliare poate precipita colesterolul.

Intervențiile pentru ulcerul gastroduodenal pot favoriza apariția unei litiaze biliare în primele luni după operație, mai ales *vagotomia* (aproximativ 30% din cazuri) și rezecția tip *Billroth II*. Sunt deprimare mecanismele reflexe și enzimatice (colecistokinină-pancreozimină-secretină) care contractă colecistul și deschid sfincterul Oddi. De asemenea, colereza diminuează după vagotomie.

Bolile ficatului, în primul rând *ciroza*, au fost studiate în legătură cu litiaza. Unii autori au găsit litiază latentă până la 38% din cazurile de ciroză (Pester, 1972; Rautureau, 1972). La noi, pe un studiu necropsic, n-a fost întâlnită decât în proporție de 3,7% (Buligescu, 1974). Raportul dintre cele două sexe nu este diferit în privința incidenței calculilor biliari la cirofici.

Diabetul este asociat relativ frecvent cu litiaza biliară, la 25% din diabetici găsindu-se calculi biliari.

Infecțiile au fost incriminate de mult în patogeneza (Naunyn, Moynihan). La litiazici s-au descoperit în bila colecistică streptococi, *Esch. coli*. Ar putea precede, dar și urma, formarea calculilor. Germenii pot deconjugă sărurile biliare și hidroliza glicouronilbilirubina. Atare procese metabolice favorizează formarea calculilor de bilirubinat de calciu, mai rar întâlniți la noi. S-a incriminat și eliberarea de

fosfolipază A, care ar hidroliza leciti-nele. Poate cea mai importantă acțiune a germenilor ar consta în descuamarea iritativă a celulelor, oferind o „matrice” pentru formarea calculilor, ea și în resorbția crescută de săruri biliare prin mucoasa inflamată, producând precipitarea colesterolului.

Studii pe serii mari nu au confirmat relații semnificative între litiaza biliară și febra tifoidă sau hepatita epidemică.

Rezecția ileală, prin reducerea reabsorbției acizilor biliari, ca și anemiile hemolitice, care fac ca bilirubina liberă să ajungă în exces în bilă, au fost incriminate de asemenea în etiologie.

Producerea unei bile anormale constituie, probabil, momentul cel mai important al litogenezei. Colesterolul, un lipid polar, nu este solubil în apă. Pentru a fi menținut în bilă în formă micelară, este necesar un raport optim între sărurile biliare și colesterol, pe de o parte (cifra critică minimă este 10), și între fosfolipide și colesterol (cifra critică minimă este 3), pe de altă parte.

Organismul economisește strict sărurile acizilor biliari. În ficat se sintetizează zilnic 600 mg (din colesterol). Din excreția zilnică de 9—20 g, majoritatea se reîntoarce în ficat prin circulația enterohepatică. Ruperea echilibrului și sărăcirea „pool”-ului de acizi biliari la sub 60% din valoarea lui creează condiții de litogeneză. La acestea trebuie adăugată posibila acțiune de deconjugare a sărurilor biliare exercitată de agenți infecțioși; ca urmare nu se mai vor forma miclele în bilă, iar sărurile biliare pot precipita, deoarece la pH-ul bilei nu mai sînt ionizate.

Dintre fosfolipide, importanță majoră are lecitina. În molecula ei intră apă și se formează un așa-numit „cristal lichid lamelar”, care încorporează un număr important de molecule de colesterol, solubilizîndu-l.

Nuclearea microcristalelor constituie al doilea timp al litogenezei. În acest proces intervin pigmenti biliari, proteine, bacterii, mucus. Astfel, din microcristalele precipitate se vor forma calculii propriu-ziși. Malformațiile colecistului constituie un factor favorizant important.

Creșterea calculilor este determinată de prezența, în continuare, a aceluiași condiții care au produs inițial litogeneză. Dimpotrivă, atunci cînd acțiunea factorilor litogenetici încetează, calculii rămîn la volumul lor inițial și, rar, pot chiar diminua.

Anatomie patologică. În compoziția calculilor există diferențe importante după zona geografică și după sex. Foarte puțini calculi sînt puri, cel mai des fiind compuși din mai multe substanțe. Se poate vorbi totuși de o predominanță bilirubinică, colesterolică etc.

Calculii sînt formați din: bilirubinat de calciu, colesterol, carbonat de calciu, palmitat de calciu. În cantități mai mici pot intra în compoziția lor: apatita, clorura de sodiu, acidul palmitic, proteinele, cuprul, fierul, magneziul. Structura calculilor poate fi studiată spectroscopic în lumină infra-roșie.

Calculii radiari din colesterol se întîlnesc în 6—15% din totalul cazurilor de litiază biliară. În compoziția lor se găsește colesterol în proporție de 98—99%; în rest — calciu și proteine. Sînt rotunzi sau ovalari. Suprafața lor este netedă sau fin granulată și au un aspect radiar. Pe secțiune se observă, în centrul calculului, prezența pigmentului biliar.

Calculii de colesterol nu sînt numeroși, de cele mai multe ori existînd doar un calcul solitar.

Calculii de bilirubinat de calciu au fost găsiți în 3—4% din cazurile de litiază biliară. Sînt calculi pigmentari, de origine metabolică, de formă sferică sau ovală, fațetați, uneori muri-

Alimentatie asexuala
Exerciții fizice și vagotomie
Culoarea hep. infecției septice și Esch. coli

Alimentatie asexuala
Exerciții fizice și vagotomie
Culoarea hep. infecției septice și Esch. coli

formi. Dimensiunile lor sînt mici: diametru de 1—10 mm. Spre deosebire de calculul solitar colesterolic, calculii de bilirubinat de calciu sînt de obicei numeroși. Sînt de constituție omogenă, dar frecvent suprafața lor are o culoare mai închisă. Par să apară prin conglomerarea (nuclearea) microcristalelor de bilirubinat de calciu. Culoarea de înveliș mai închisă este determinată de un pigment melaninic, secretat de peretele colecistului. Calculii de bilirubinat se găsesc destul de des și în căile biliare.

Calculii micști — care alcătuiesc majoritatea (peste 80%) — sînt numeroși, de formă poliedrică, fațetați. Dimensiunile lor sînt în relație invers proporțională cu numărul lor. Recordul de 14 000 de calculi a fost descris de Schackrev în 1929.

Calculii micști nu sînt omogeni. Nucleul lor, de consistență scăzută, este cafeniu și cu numeroase rozete; alteori, structura nucleului este radială sau stelată, în urma contracției calculului în timpul procesului de maturare. Nucleul este înconjurat de straturi concentrice, formate din colesterol și bilirubinat de calciu, asemănătoare inelelor de creștere ale unui copac. Cantitatea de pigment determină culoarea lor: de la alb sau cenușiu-deschis la cenușiu-închis sau negru. Cînd calculii s-au format simultan, au aceeași culoare a nucleului și a straturilor concentrice; cînd sînt de vîrste variate, culoarea poate fi diferită.

Calculii micști se însoțesc frecvent de o inflamație septică — urmare a stazei prin obstrucția cisticului. Nu se poate afirma însă că infecția joacă un rol declanșator în formarea calculilor.

Calculii combinați poartă această denumire, deoarece în centru au un calcul radial din colesterol, iar învelișul lor are structura calculilor micști. Se presupune că primul format este

calculul de colesterol, care ar obstrua cisticul și ar forma infecția, ceea ce ar determina creșterea progresivă a calculului, prin depuneri succesive, în straturi concentrice, de colesterol și de bilirubinat de calciu.

Obstrucția cisticului influențează atât compoziția, cît și forma calculilor. Favorizează, mai ales, precipitarea carbonatului de calciu, ceea ce determină fie „bila calcică”, fie depozitarea carbonatului în jurul calculilor preexistenți și în special „pe coada” calculului obstruant (rămas în veziculă). Prin obstrucția cisticului se pot forma adevărate „pungi” într-un colecist închis, iar în fiecare „pungă” compoziția bilei poate diferi și prin aceasta și condițiile de litogeneză.

Litiiza coledociană. În 90% din cazuri este urmare a migrării calculilor din colecist. Uneori, nu găsim însă decît litiază coledociană. Nu este ușor de stabilit în asemenea cazuri dacă sînt calculi formați pe loc, sau calculi proveniți din veziculă, sau chiar intrahepatici. În general calculii de origine colecistică conțin mai mult colesterol, pe cînd cei formați în căile biliare sînt bogați în bilirubinat, dar există mari variații, în funcție de circumstanțele metabolice generale și locale.

Calculii intrahepatici sînt mai rar întîlniți — aproximativ 5—8% din totalul litiazelor biliare întîlnite în țările europene. Proporția poate fi mai mare în unele țări asiatice (pînă la 30%), ca urmare a frecvenței crescute a colangitei și a infestațiilor parazitare (cu *Clonorchis*).

Modificări anatomopatologice ale veziculei și căilor biliare. Rareori, în prezența unei litiaze, vezicula apare macroscopic normală. De obicei există o inflamație cronică, scleroză (veziculă sclero-hipertrofică sau sclero-atrofică), displazie veziculară („colecistoză”), vegetații ale mucoasei, adenofibroame,

mici chisturi intramurale (urmare a hiperplaziei sinusurilor Rokitansky și a canalelor Luschka), chisturi în care se pot forma mici calculi (litiata endoveziculară) etc. Peretele coledocului litiatic este frecvent îngroșat, cartonos. Se mai pot asocia pancreatita cronică, ca și leziuni hepatice: este hepatita satelită, de cele mai multe ori fără expresie clinică.

Simptomatologie. Clinic, 60—90 % din cazurile de litiata veziculară sînt asimptomatice, latente. Uneori, perioada de latență, după un timp destul de lung, se termină brutal. Nu găsim totdeauna o explicație satisfăcătoare pentru debutul simptomatologiei clinice. Intervin, foarte probabil, obstrucția cisticului, infecția sau chiar migrația calculului în coledoc. Pentru acest motiv sînt mai zgomotoase litiatazele în care calculii sînt mici, dar numeroși.

Colica biliară constituie manifestarea clinică cea mai caracteristică. Foarte des, în felul acesta debutează simptomatologia litiatazei biliare. Durerea este de foarte mare intensitate, localizată în epigastru și/sau în hipocondrul drept, cu iradiere de obicei ascendentă, în hemitoracele drept (la bază), în umărul drept, subscapular și pe traiectul frenicului. Durerea localizată numai în hipocondrul drept este mai frecvent înțilnită în cazurile în care calculul este inclavat numai în cistic sau cînd există o inflamație infundibulocistică. Iradierii atipice ale durerii se înțilnesc în hipocondrul stîng, în coloana toracală, retrosternal, în hipogastru sau periombilical.

Intensitatea durerii a fost comparată cu aceea din infarctul miocardic. Relatările bolnavilor în legătură cu aceasta sînt variabile: ruptură, tensiune, apăsare, constricție etc. Mișcările, inclusiv cele respiratorii, sporesc durerea. Anxietatea este adesea prezentă. Deși bolnavii încearcă să-și calmeze durerile luînd variate poziții antalgice (cel mai des flectează gam-

bele și coapsele), de obicei acestea nu sînt influențate.

Declanșarea colicii biliare poate fi produsă de un abuz alimentar: grăsimi (mai ales prăjite), rîtașuri, ouă, frișcă, ciocolată; frecvent există o perioadă de latență (de aproximativ 3—6 ore) între abuzul alimentar și colică, de cele mai multe ori aceasta survenind noaptea, din pricina hipervagotoniei și modificării poziției calculilor în clinostatism. Alteori, în anamneza recentă găsim trepidații: mers cu motocicletă, cu căruța sau călare. Colicile urmează uneori unor eforturi fizice, neobișnuite, modificărilor bruste ale obiceiurilor alimentare, mai puțin unei perioade de stres nervos. La femei, colica biliară apare mai ales imediat înaintea menstruației sau coincide cu aceasta, ca și în timpul sarcinii sau al parturienței.

Există în multe cazuri unele simptome care anunță colica: vagă jenă în epigastru, care tinde să crească în intensitate, inapetență, grețuri, cefalee migrenoasă etc.

Durata colicii biliare depinde, în primul rînd, de existența sau nu a complicațiilor, iar în al doilea rînd, de terapie. Intensitatea durerii atinge de obicei maximul în 30—60 de minute; după administrarea unui antialgic cedează în 1—4 ore. Rareori colica încetează spontan. În caz de colecistită acută, durata episodului se prelungește cîteva zile ori nu cedează decît odată cu extirparea veziculei biliare.

Frecvența colicilor depinde de: dimensiunile și numărul calculilor, contractilitatea colecistului, dieta bolnavului și eventualii factori precipitanți.

Fenomenele de însoțire a colicii biliare sînt frecvente: grețuri, vărsături alimentare și bilioase, mai ales în litiatazele infundibulocistice și coledociene; febră (pînă la 39°) de cele mai multe ori tranzitorie, în absența complicațiilor.

Icterul lipsește rareori în litiaza coledociană. Apare la aproximativ 24 de ore după colică și este în general destul de intens și persistent. În colicile biliare necomplicate ale litiazei veziculare și în colecistitele acute, atunci când apare un icter, acesta este discret (mai frecvent un subicter) și tranzitoriu.

Fenomenele dispeptice precedă, însoțesc sau urmează colica. Chiar în absența colicii tipice diagnosticul de litiază biliară poate fi sugerat, uneori, de intoleranța la grăsimi, dispepsia flătulentă (după prinzuri grase). Alteori, bolnavii au dureri epigastrice necaracteristice, gust amar, mai ales dimineața la sculare, pirozis, regurgitații acide. Pentru diagnosticul clinic este importantă legătura dintre aceste fenomene dispeptice și factorii alimentari declanșatori. De menționat, de asemenea, că sînt în general de scurtă durată (2—3 zile), fără periodicitate.

Diagnosticul pozitiv al colicii biliare se bazează pe existența durerii intense, cu sediul, iradierea și caracterele descrise, durere care frecvent imobilizează pe bolnav (își reține chiar și mișcările respiratorii) și îl obligă să ia poziții antalgice. De asemenea, diagnosticul este întărit de palpare, care evidențiază o sensibilitate vie în epigastriu și hipocoindrul drept, o senzație de tensiune sau chiar apărare musculară reflexă; nu foarte frecvent, dar de mare importanță pentru diagnostic, este întâlnită posibilitatea palpării chiar a unei vezicule biliare în tensiune și foarte dureroasă.

Examene de laborator. *Examenul radiologic* confirmă cauza colicilor biliare ale bolnavului. Poate mai important este însă acest examen pentru a explica originea simptomelor dispeptice — mai puțin caracteristice —, ca și pentru a recunoaște litiazele biliare latente, asimptomatice.

Radiografia pe gol poate evidenția „bila calcică” — precipitare de carbonat de calciu într-un colecist cu cistic obstruat — sau calculii radioopaci care se văd cu ușurință și sînt alcătuiți din bilirubinat de calciu, carbonat de calciu sau sînt micști. Ei apar rotunzi și au adeseori un contur mai clar. Este importantă localizarea lor în zona colecistului. Pentru diferențiere de calculii bazinetați, sînt utile radiografiile de profil, în care calculii veziculari vor apărea situați mai anterior în raport cu coloana vertebrală.

Radiografia cu substanță de contrast a colecistului și căilor biliare se realizează prin administrare perorală sau intravenoasă a substanțelor triodate.

Preparatele administrate peroral care se folosesc sînt Razebil^R-ul, administrat în cantitate de 3 g (4 comprimate), cu 14—16 ore înaintea examenului radiografic; de asemenea, acidul iopanoic, în aceeași doză (6 comprimate), cu 10—14 ore înainte. După ce a luat preparatul, bolnavul nu trebuie să mănince pînă la terminarea probei. Dacă bolnavul nu a avut cu scurt timp înainte colici biliare, pentru a obține o imagine mai bună prin golirea colecistului se recomandă, cu 1—2 zile înainte de ingestia substanței de contrast, o alimentație bogată în grăsimi.

Cînd într-o veziculă biliară opacifiată există calculi, aceștia apar sub forma unor imagini transparente, de diferite dimensiuni. Cînd sînt foarte mici, pot să treacă neobservați. Imagini transparente în zona veziculară pot să producă și gazele din colon și, mai rar, din duoden. Uneori, calculii pot fi mascați de o opacifiere mult prea intensă a veziculei biliare. Prezența calculilor va fi sugerată de faptul că umbra veziculei este neomogenă. Confirmarea diagnosticului de litiază poate fi adusă de tomografia colecistului.

Cînd vezicula biliară nu se opacifiză, deși din punct de vedere tehnic examenul a fost efectuat corect, ne putem afla în fața uneia dintre următoarele două eventualități:

a) Deși colecistul nu se vizualizează, coledocul este opacifiat. Frecvent acesta apare dilatat și terminat ascuțit. De obicei vezicula este „exclusă”, iar neopacifierea ei se datorește în 90% din cazuri prezenței litiazei colecistice.

b) Dacă nici vezicula, nici coledocul nu pot fi evidențiate prin colecistografie perorală, certitudinea unei vezicule excluse nu ne-o poate da decît colangiografia intravenoasă. Deosebirea esențială față de colecistografia perorală constă în injectarea lentă, intravenoasă (6—8 minute), de Pobilan (Iodipamid, Biligrafin) — la adult sînt necesari 20 ml din soluția 30 sau 50% — și în efectuarea radiografiilor la 10—20 de minute de la injectare. Dacă nici după Pobilan vezicula biliară nu se vizualizează în aproximativ 30 de minute, se impune proba farmacodinamică, cu morfină, pentru a determina hipertonia sfincterului Oddi. În marea majoritate a cazurilor se va opacifica coledocul, precum și vezicula biliară, dacă nu este „exclusă” și cisticul nu este obstruat.

Deși colangiografia intravenoasă ne oferă rezultate superioare și în special ne permite să diagnosticăm o eventuală suferință a coledocului (litiază coledociană), ea rămîne totuși o metodă de diagnostic cu oarecare riscuri în cazul hipersensibilității la iod sau al insuficienței renale. De aceea, colangiografia intravenoasă nu se face de rutină, ci doar cînd colecistografia perorală a fost neconcludentă și, ca atare, se impune pentru elucidarea diagnosticului.

Tubajul duodenal poate fi uneori greu de suportat de bolnavul litiazic. În special ca urmare a stimu-

lării contracției colecistului (proba Meltzer-Lyon) există riscul declanșării durerilor sau chiar a unei adevărate colici biliare. Cu toate acestea, tubajul duodenal oferă date utile pentru orientarea diagnosticului. Bila B (veziculară) este absentă sau în cantitate mică, slab concentrată, bogată în flocoane și microcristale de colesterol și/sau bilirubinat de calciu, vizibile la microscop. Scurgerea bilei B se face intermitent și frecvent însoțită de dureri.

Alte examene paraclinice evidențiază existența infecției: leucocitoză, accelerarea vitezei de sedimentare a hematiilor. Ori de cîte ori există icter, se va determina cantitatea de bilirubină din ser, se vor căuta elementele biliare în urină, se va doza fosfataza alcalină ca expresie a gradului de obstrucție, se va cerceta răsunsetul retenției biliare asupra funcțiilor ficatului: determinarea transaminazelor în ser, stabilirea indicelui de protrombină.

Diagnostic pozitiv. În majoritatea cazurilor de litiază biliară clinic manifestă nu întîmpinăm dificultăți de diagnostic. Acesta se bazează, în primul rînd, pe existența colicilor biliare tipice, repetate și declanșate de abateri alimentare. În al doilea rînd, pe rezultatul examenelor radiologice care descoperă existența calculilor în vezicula biliară, în cistic sau coledoc și/sau o veziculă exclusă. În al treilea rînd în sprijinul diagnosticului vine tubajul duodenal la care timpul vezicular este absent, sau anormal, sau declanșează dureri, tubaj prin care putem obține o bilă în care descoperim cristale de colesterol sau bilirubinat de calciu.

Unele greutăți de diagnostic le putem întîmpina în cazul colicilor biliare atipice, mai ales ca localizare a durerii, sau în care tabloul clinic este dominat de unele fenomene de însoțire (ileus

paralitic, frison urmat de ascensiune termică, dar fără dureri sau doar cu o modestă jenă în hipocondrul drept). În asemenea situații are mare importanță legătura destul de strînsă care se poate stabili în anamneză între prînzul bogat în alimente colecistokinetic și apariția acestor fenomene. De asemenea, dintre fenomenele de însoțire, prezența unui subicter sau chiar a icterului pledează pentru litiaza biliară. Ori de cîte ori există incertitudini diagnostice, examenele paraclinice vor avea rol hotărîtor.

Cu toate acestea, în urgență — ca de exemplu în colecistitele acute, ca și în icterele obstructive — diagnosticul nu poate fi ajutat de examenele radiologice. El va fi bazat, în primul rînd, pe criterii clinice. În icterele obstructive putem utiliza, uneori, colangiografia laparoscopică sau prin cateterism sub control duodenoscopic, în special în cazurile prelungite și în care originea reală a icterului nu este ușor de stabilit.

Diagnosticul diferențial. În discuția diagnosticului diferențial trebuie avute în vedere cele două circumstanțe în care se poate prezenta, de obicei, bolnavul suferind de litiază biliară: 1) în colică biliară sau la scurt timp după o colică; 2) cu fenomene așa-zise „de dispepsie biliară“.

În *prezența colicii biliare* trebuie făcut diagnosticul diferențial cu alte accidente paroxistice similare prin intensitatea simptomelor, unele fenomene de însoțire; aceste paroxisme dureroase au cîteodată sediul durerii în aceeași regiune ca și o colică biliară ori într-o zonă foarte apropiată, ca de exemplu: colica renală, apendicita acută, ulcerul gastroduodenal penetrant sau perforat, pancreatita. Mai pot intra cîteodată în discuție afecțiuni pleuropulmonare, cardiopatia ischemică dureroasă (angina pectorală) și ocluzia arterei mezenterice.

a) În colica renală sau ureterală dreaptă durerea are de obicei sediul de intensitate maximă în regiunea lombară. Ea iradiază descendent, pe traiectul ureterului, în zona organelor genitale. Mișcările respiratorii nu intensifică durerile de origine renouretală. Există foarte frecvent fenomene urinare care însoțesc colica (disurie, polakiurie), examenul urinei putînd pune în evidență hematurie și/sau leucociturie.

b) Apendicita acută nu ridică probleme dificile de diagnostic ori de cîte ori sediul apendicelui este normal, deoarece durerea spontană și mai ales la palpare are sediul maxim în fosa iliacă dreaptă, de unde în caz de peritonită acută va iradia în întregul abdomen. La palpare, apărarea musculară sau contractura abdominală în caz de perforație apendiculară, se găsește tot în aceeași zonă. Apendicita acută rămîne însă un diagnostic diferențial greu de efectuat în cazurile în care poziția apendicelui este anormală: ascendentă și/sau retrocecală. De asemenea, gangrena apendiculară, ca și colecistita acută pot evolua cu simptome asemănătoare încă de la debut (frison, febră, insuficiență circulatorie acută). Incertitudinile de diagnostic fac ca în urgență să se recomande intervenția chirurgicală.

c) Ulcerul gastroduodenal perforat rareori pune probleme de diagnostic greu de rezolvat. Tabloul clinic este mult mai dramatic, se instalează prompt contractura abdominală și se poate evidenția, clinic și radiologic, prezența pneumoperitoneului.

d) Pancreatita acută debutează cu fenomene de însoțire mai zgomotoase și mai dramatice, dintre care insuficiența circulatorie acută mergînd pînă la șoc se situează pe primul plan. Asemenea semne sînt rare în absența unei gangrene colecistice. Durerea, de intensitate remarcabilă, cu iradiere „în bară“, imobilizează bolnavul.

Creșterea de peste 5 ori a amilazei se cice constituie un argument important pentru afirmarea pancreatitei.

e) Afecțiunile pleuropulmonare localizate la baza dreaptă sînt de obicei mai ușor de diferențiat. Debutul lor este de cele mai multe ori cu ascensiune termică, care precede durerea, uneori frison solemn, aspect pe care nu îl întîlnim decît excepțional în suferințele biliare (colecistita gangrenoasă), în care febra urmează colicii. În plus, bolile pleuropulmonare se însoțesc frecvent de junghi, tuse, semne steta-custice și radiologice de pleurită, pneumonie sau infarct pulmonar.

f) Angina pectorală și infarctul miocardic pot crea uneori confuzii cînd durerea precordială iradiază în zona colecistului. Pentru elucidarea diagnosticului au importanță apariția durerii legată de efort sau digestie, durata mai scurtă, retrocedarea spontană în repaus sau la nitroglicerină pentru criza de angor, anomaliile traseului electrocardiografic pentru infarctul miocardic.

g) Ocluzia arterei mezenterice intră mai rar în discuția diagnosticului diferențial. Durerea foarte intensă, difuză, însoțită de grețuri și vărsături, este urmată la relativ scurt timp de meteorism.

În *absența colicii biliare* trebuie făcut diagnosticul diferențial fie al fenomenelor numite „dispeptice biliare”, fie al unor dureri care, anamnestic, ar putea sugera colici biliare. De mare importanță este examenul radiologic. În absența unor imagini calcare, pot fi luate în discuție:

a) hernia hiatală, frecvent asociată litiazei biliare, sugerată de toracele cu deschidere largă și confirmată de examenul baritat al esofagului și stomacului în poziția Trendelenburg;

b) ulcerul gastroduodenal, mai frecvent la bărbați, cu periodicitate și ritmicitate a durerii;

c) hernia epigastică, uneori foarte dureroasă și producînd reflex tulburări ale tranzitului gastrointestinal; nu este totdeauna ușor de recunoscut, dacă bolnavul nu contractă mușchii drepecți abdominali;

d) prolapsul mucoasei pilorice, a cărui simptomatologie sugerează mai degrabă un ulcer duodenal;

e) diverticuloza duodenală, cu simptomatologie dispeptică și dureroasă, cîteodată foarte asemănătoare, dar ușor de recunoscut la examenul baritat;

f) colopatia funcțională, cu evidente tulburări de tranzit, produce uneori durere în hipocondrul drept (unghiul hepatic destins), dar excepțional grețuri, vărsături, anorexie de durată și nu are relație strînsă cu ingestia alimentelor colecistokinetice;

g) nevralgia parietală, zona zoster, pleurita diafragmatică pot fi ușor eliminate prin anamneză și examen clinic complet.

Evoluție — Complicații — Prognostic. Evoluția litiazei biliare este destul de imprevizibilă. Dacă unele cazuri pot rămîne latente toată viața, altele pot fi foarte zgomotoase la scurt timp după apariția calculilor. După lungi perioade de liniște, în litiaza veziculară pot să apară numeroase și frecvente colici, cîteodată chiar subintrante.

O colică biliară nu este de obicei periculoasă și în marea majoritate a cazurilor nu este urmată de complicații. Fenomenul de repetare a colicilor face însă din individ un mare suferind, iar pe măsură ce frecvența lor crește, sporește și riscul complicațiilor. Dar chiar și litiaza biliară asimptomatică nu este lipsită de acest risc.

Dacă se face abstracție de colecistita cronică — proces inflamator care însoțește aproape obligatoriu orice litiază biliară —, se poate aprecia că 1 din 5 bolnavi (20 %) face complicații.

Colecistita acută constituie cea mai frecventă complicație (vezi „Inflamațiile căilor biliare”). Poate determina abcese pericolecistice, fistule, abcese hepatice, colangite, pileflebite, empiem vezicular, gangrenă colecistică sau perforații libere în marea cavitate peritoneală.

Hidrocolecistul (sau hidropsul vezicular) precede deseori colecistita acută. Se datorește obstrucției gâtului veziculei biliare sau cisticului. Vezicula biliară se află mult distinsă, este palpabilă sub rebord, ca o tumoare rotundă, elastică, în tensiune, foarte dureroasă. Destinderea colectistului determină subțierea pereților lui. În veziculă se găsește bilă sau un lichid clar, albicios sau limpede, denumit „bilă albă”, fiindcă nu are constituenți biliari, ci este produsul secreției mucoasei colecistului. Hidrocolecistul poate să dispară prin dezobstrucția spontană.

Litiaza coledociană complică relativ frecvent litiaza veziculară, după unele statistici chiar pînă la 25% din cazuri. Tabloul clinic poate fi înșelător, dominat de fenomenele colecistice, iar icterul nu este totdeauna prezent; majoritatea autorilor îl găsesc doar în 60—75% din cazuri. De aceea, pentru diagnostic are foarte mare importanță examenul radiologic.

Fistula biliară este deseori consecința unei ulceratii locale produse de însăși prezența calculului care erodează peretele colecistic și rareori este urmarea unei colecistite acute. Fistula se poate deschide în duoden, stomac, colon sau în arborele biliar și reprezintă modalitatea prin care calculii veziculari se pot elimina spontan.

Ileusul biliar este consecința eliminării printr-o fistulă colecistoduodenală a unui calcul voluminos, care va conduce la obstrucția lumenului jejunului sau ileonului.

Cancerul veziculei biliare este una dintre cele mai

grave complicații. Într-adevăr, peste 90% din totalul cancerelor colecistului apar pe o veziculă litiazică. Deși din totalul cazurilor de colelitiază proporția celor care fac cancer este apreciată între 1,3 și 7%, riscul rămîne foarte important, mai ales dacă se ține seama de faptul că între intensitatea manifestărilor clinice ale litiazei și incidența procesului malign nu există o corelație, pericolul fiind același și pentru formele asimptomatice.

Alte complicații posibile sînt: **hemobilia** (rară), **pancreatitele** și **hepatitele cronice satelite** (a se vedea capitolele respective).

Tratament. Vom prezenta mai întîi cîteva aspecte de terapie profilactică, iar apoi vom discuta terapia curativă, insistînd asupra indicațiilor chirurgicale.

Tratamentul profilactic întîmpină încă greutăți, datorită faptului că mecanismul litogenezei abia începe să fie clarificat, fără ca să putem înțelege încă care sînt modalitățile unei posibile intervenții medicale. Aceasta este în special evident în ceea ce privește restabilirea echilibrului coloidal normal al bilei. Pentru bolnavii cu deficit de acizi biliari s-a propus, în ultimii ani, administrarea îndelungată de acid chenodezoxicolic, în doză zilnică de 1—4 g; acest tratament ar putea fi capabil, la unii bolnavi, să prevină formarea calculilor.

Profilaxia tulburărilor metabolice se va adresa, în primul rînd, hipercolesterolemiei și obezității. Subliniem încă odată că o reducere brutală a greutății corporale nu este indicată, deoarece poate favoriza formarea calculilor biliari.

Tratamentul curativ (chirurgical) a fost pînă de curînd un teren de controverse aprige între chirurghi și interniști. Atitudinile au oscilat de la o extremă la alta, adică de la un intervenționism gene-

ralizat („orice calcul vezicular trebuie extirpat imediat“!), la stabilirea foarte parcimonioasă a indicației chirurgicale. În ultima vreme însă s-a ajuns la un acord aproape unanim în ceea ce privește indicația *intervenției chirurgicale* în formele clinice manifeste și, mai ales, în complicații.

Tratamentul prin colecistectomie s-a impus, în primul rând, datorită faptului că pînă în prezent nu s-a găsit nici o metodă eficace care să poată dizolva calculii sau măcar să permită bolnavilor o stare de confort permanent. În al doilea rând, s-a dovedit că mortalitatea prin colecistectomie este foarte scăzută pentru cazurile necomplicate (0,3%).

1. *Indicațiile majore ale colecistectomiei* pot fi enunțate astfel:

a) Colicile biliare frecvente.

b) Complicațiile acute: colecistita acută, perforația în marea cavitate peritoneală, hemobilia, fistula biliară. Perforația ca și hemobilia impun intervenția chirurgicală de urgență.

c) Litiaza coledociană, demonstrată radiologic sau doar sugerată de semnele clinice.

d) Calculii mici, numeroși, într-o veziculă exclusă funcțional.

2. *Contraindicațiile intervenției chirurgicale* sînt puține, datorită progreselor înregistrate în pregătirea preoperatorie, în urmărirea postoperatorie, în domeniul anesteziei și terapiei intensive și în cel al tehnicii chirurgicale propriu-zise. Constituie contraindicații insuficiența renală severă, insuficiența pulmonară gravă, insuficiența cardiacă greu de compensat, cancerul cu o altă localizare și ciroza hepatică. Nu se ține seama însă de aceste contraindicații în cazul complicațiilor acute, deoarece acestea din urmă pot prezenta un pericol atît de mare, încît impun intervenția, cu toate riscurile.

Intervenția unanim acceptată azi este colecistectomia, cu explorarea concomitentă a coledocului și hepatocului.

3. *Indicațiile relative ale colecistectomiei*. În cazurile necomplicate, indicația chirurgicală trebuie să țină seama de caracteristicile fiecărui bolnav: vîrsta, bolile asociate, modul de viață etc. Astfel, riscurile complicațiilor sînt mai mari pentru bolnavii tineri, decît pentru cei în vîrstă, care au o litiază veziculară asimptomatică și descoperită întîmplător. Cu atît mai mult se va lua în discuție intervenția la tineri, dacă munca lor sau domiciliul nu le asigură posibilitatea de a ajunge prompt la un serviciu chirurgical, în cazul unei complicații.

Tratamentul medical (simptomatic). Trebuie diferențiată atitudinea terapeutică în colica biliară, de cea aplicată în afara episoadelor colicative, în cazurile în care nu s-a decis intervenția chirurgicală.

În colica biliară — urgență medicală —, se impune injectarea de spasmolitice: atropină sulfat 1 mg subcutanat sau intramuscular, 0,3—0,5 mg intravenos; poate fi asociată cu 20 ml xilină 1% în injecție intravenoasă lentă. Se mai folosește Scobutilul, 100 mg intramuscular. O acțiune litică asupra contracției sfincterelor biliare o exercită nitriții (nitroglicerina, nitritul de amil), dar nu sînt totdeauna bine suportați; la fel acționează Miofilinul (240 mg intravenos). Dacă cele de mai sus nu au dat rezultat, trebuie folosită petidina (Mialgin), 100 mg intramuscular — un antialgie și antispastic puternic. Morfina nu este indicată și nici dihidromorfona (produc spasm al sfincterului Oddi). În primele 24 de ore după o colică, repausul la pat sub observație medicală este obligatoriu, pentru a se putea decela prompt eventualele complicații (febră, subicter conjunctival etc.).

În afara crizelor, terapia se va axa, mai ales, asupra regimului alimentar. Trebuie evitate alimentele colecistokinetice, capabile să declanșeze o colică (grăsimi prăjite, rîtașuri, sosuri grase, ouă, frișcă, ciocolată, alune etc.). Se reduc grăsimile din alimentație, în special cele de origine animală, dar suprimarea completă a acestora nu este indicată (risc de stază biliară și deci de litogeneză!). Înlăturînd alimentele conservate, vînatul, brînzeturile fermentate, dieta va trebui să conțină o cantitate suficientă de proteine și de glucide. Fructele și legumele combat constipația, frecvent asociată. Medicația antispastică, pe cale

orală (Scobutil, Fobenal, Bellergeron, Bergofen), se continuă timp de 2—3 săptămîni după o colică; ulterior, administrarea acestor medicamente neîntreruptă este de utilitate îndoielnică, dacă bolnavul este asimptomatic, dar ele pot preveni o colică cînd sînt administrate la primele semne ale acesteia. În afara perioadelor dure-roase, bolnavii pot tolera doze mici de coleretice (Fiobilin, Colebil) și cure hidro-minerale cu ape bicarbonatate sodice, în cantitate mică și diluate (de exemplu apa de Slănic-Moldova).

Terapia de dizolvare a calculilor cu acid chenodezoxicolic are încă caracter experimental.

LITIAZA COLEDOCIANĂ

Este frecvent asociată litiazei veziculare. Incidența acestei asocieri crește odată cu vîrsta. Rar, în unele țări (Japonia, China), se întîlnesc în proporție mai mare litiaze coledociene izolate. În Europa, ca și în America de Nord o asemenea eventualitate este apreciată ca apărînd în 5—10% din totalul cazurilor de litiază biliară.

Patogenie. De cele mai multe ori, calculii ajung în coledoc din veziculă în urma unei colici. Cînd calculii se formează chiar în coledoc, există factori favorizanți: fibroza sau stenoza ampulei Vater, stricturi ale coledocului sau compresiuni dinafara lumenului; la acești factori se asociază modificările inflamatorii coledociene.

Numărul calculilor este de obicei mic — cel mai adesea un singur calcul, inclavat în porțiunea terminală a coledocului sau într-o strictură a lumenului. Necroza peretelui coledocian (prin calcul) poate crea fistule (obșnuit coledoco-duodenale). Modificările inflamatorii nu lipsesc aproape nici odată, variînd de la o discretă inflamație superficială, pînă la o colangită acută sau cronică. Pot apărea supurații intrahepatice (abces hepatic sau microabcese multiple). Coledocul este

frecvent dilatat, dar acest fenomen nu este obligatoriu. Bila coledociană poate fi purulentă, groasă sau „albă”; cînd mucoasa este erodată, apare hemobilia. Chiar în absența unor leziuni hepatice septice, alterarea ficatului este relativ frecventă și se poate ajunge la ciroză biliară. De asemenea, pancreatita cronică se asociază mai des decît în litiaza veziculară necomplicată.

Simptomatologie — Forme clinice. Mai frecventă la vîrstnici și de două ori mai des întîlnită la femei decît la bărbați, litiaza coledociană debutează clinic cu o colică biliară, uneori urmată de episoade colicative repetate, de intensitate mai redusă.

Diagnosticul este pus de obicei la scurt timp de la debut. În unele cazuri însă, calculul poate sta mulți ani liniștit în coledoc și abia cu greutate își reamintește bolnavul de colica biliară inițială.

Triada simptomatică clasică se compune din: colică + frisoane însoțite de febră + icter. Totuși, la unii bolnavi nu o întîlnim: lipsesc unul sau chiar toate elementele ei. Cel mai rar lipsește colica, pe care o găsim în 80% din cazuri. Icterul nu apare imediat și poate fi tranzitoriu; este absent

la aproape 30% din cazuri; de obicei urmează criza dureroasă, foarte rar o precede. Caracteristică (servind pentru diferențierea de icterul prin obstrucție neoplazică) este variabilitatea intensității retenției biliare. Frisoanele și febra sînt mai rar întîlnite, și anume doar la 33% din cazuri.

Descoperirea cicatricei unei colecistectomii permite suspectarea diagnosticului. În colică sau imediat după aceea există durere la palpare și ușoară apărare în hipocondrul drept. Cînd vezicula biliară nu este afectată, se poate destinde și devine palpabilă, sub tensiune. Frecvent ficatul se mărește și poate fi sensibil, mai ales în cazurile cu icter prelungit.

Formele clinice cele mai importante sînt:

a) *Forma „liniștită”*, derutantă, deoarece evoluează fără colică, fără fenomene inflamatorii, cu icter apărut „din senin” și care, mai ales la vîrstnici, sugerează o etiologie canceroasă; la tineri, mai rar întîlnită, această formă se confundă adesea cu o hepatită epidemică virală.

b) *Calculul „în minge”* este o altă formă, care are paroxisme de scurtă durată, ce apar la fiecare mobilizare a calculului: durere violentă, frisoane, febră, icter. Între aceste episoade bolnavul poate fi asimptomatic.

c) *Colangita lentă* se traduce prin episoade febrile recidivante, uneori precedate de frisoane, dureri musculare și articulare, evoluînd cu anemie progresivă și hepatomegalie; deoarece icterul poate fi discret, tranzitoriu sau absent, diagnosticul nu este totdeauna ușor.

Examene de laborator. Frecvent există o moderată leucocitoză (10 000—20 000/mm³); în colangitele acute formula este puternic deviată spre stînga. Dintre semnele uzuale ale icterului obstructiv semnalăm importanța diagnostică a hipercolesterolemiei și

hiperlipemiei, creșterea fosfatazei alcaline serice (mai puternică decît a bilirubinei), augmentarea concentrației leucin-aminopeptidazei (test foarte util în formele anicterice); în formele prelungite se constată: scăderea protrombinemiei (*se normalizează după injectarea de vitamină K1*), eventual a procentului colesterolului esterificat și, foarte rar, modificarea probeilor de disproteinemie. Variațiile urobilinogenului depind de gradul obstrucției; în plus, vor apărea pigmenți biliari în urină. Obstrucția completă se traduce prin scaune acolice; uneori, în fecale apar cantități importante de grăsimi și acizi grași. Tubajul duodenal arată că în 90% din cazuri prin coledocul parțial obstruat se mai scurge totuși puțină bilă — semn util pentru diferențierea de icterele determinate de cancere. Examenul microscopic al bilei evidențiază bilirubinat de calciu și/sau cristale de colesterol la aproape 50% din coledocolitiazile apărute în urma unei colecistectomii. Dereglările pancreatice (creșterea amilazelor) sînt inconstante și tranzitorii, fiind găsite doar în colică sau pentru scurt timp după aceea.

Examenul radiologic. Aproape 1/5 din calculi sînt radioopaci. Pot fi astfel puși în evidență printr-o radiografie simplă („pe gol”). Colangiografiile (intravenoase) descoperă calculii în peste jumătate din numărul cazurilor. Semne indirecte de litiază coledociană se găsesc în peste 90% din cazuri: întîrziere în golirea coledocului sau dilatarea lui. Tomografia coledociană crește acuratețea diagnosticului.

În cursul unei colecistectomii pentru litiază veziculară se practică adeseori o colangiografie, pentru a verifica permeabilitatea coledocului și a depista un eventual calcul, cîteodată migrat chiar în timpul intervenției.

Diagnosticul pozitiv poate fi bănuit pe baza datelor clinice, mai ales cînd

există triada simptomatică și/sau o intervenție pentru o litiază biliară în antecedente. Confirmarea este adusă de examenele paraclinice și radiologice. Dificultăți diagnostice apar în forma „liniștită”. În cazuri dubioase poate fi necesară verificarea diagnosticului prin laparotomie.

Diagnosticul diferențial al litiazei coledociene aproape că se suprapune celui al icterelor, în primul rând al icterelor obstructive. Aici vom sublinia doar că nu este exclusă asocierea unui cancer de cap de pancreas cu o litiază coledociană, nici a unui icter hemolitic (*apar calculi de bilirubinat!*) cu o obstrucție a coledocului.

Complicațiile litiazei coledociene sînt foarte frecvente, mai ales cele inflamatorii. În rare cazuri se ajunge la colangită supraacută, cu formarea abceselor

și stare septică. Foarte rar coledocul se rupe la locul unei dilatații mari situate deasupra obstacolului calculos sau al unei coledocotomii anterioare; un proces inflamator mai rar poate produce ruptura. Tabloul este dramatic, prin intensitatea durerii, fenomenele de însoțire (grețuri, vărsături, stare de șoc) și apariția peritonitei biliare.

Tratamentul litiazei coledociene este chirurgical.

Prognosticul intervenției este mai sever decît pentru litiaza veziculară. Cînd se intervine pentru calculi reținuți sau uitați în coledoc după prima operație, riscul crește de 3—4 ori. Intervin defavorabil colangita, abcesele hepatice, pancreatita, diabetul sau alte complicații.

Recidivele litiazei coledociene nu sînt excepționale, mai ales dacă este prezentă și litiaza intrahepatică.

ANOMALII ALE VEZICULEI ȘI CĂILOR BILIARE

Incidența anomaliilor biliare a putut fi stabilită o dată cu lărga introducerea a colecistografiei — pare să fie în jur de 10%. Cele mai multe sînt congenitale, fără corespondență clinică și fără să impună tratament. Altele însă sînt consecutive proceselor inflamatorii pericolecistice.

Originea anomaliilor congenitale ale veziculei și căilor biliare se explică prin oprirea dezvoltării mugurelui hepatic în timpul vieții embrionare.

Anomaliile veziculei biliare sînt relativ mai frecvente decît cele ale restului căilor biliare.

a) *Agenezia veziculară*, potrivit statisticilor efectuate pe material necropsic, figurează printre cele mai rare anomalii (0,03%). Mai mult de jumătate din cazuri au fenomene dispeptice biliare, iar aproape 1/3 se complică cu litiaza coledocului sau dilatația acestuia. De aceea episoade icterice se înîtlnesc la aproape 50% din cazuri.

b) *Hipoplasia veziculară* prezintă un tablou clinic asemănător celui al ageneziei veziculare.

c) *Vezicula „în bonetă frigiană”* este mai frecventă; de obicei nu are consecințe pentru funcția colecistului.

d) Alte anomalii veziculare: *vezicula dublă*, *vezicula septată*, *diverticulul vezicular* sau *diverticuloza veziculară* pot oferi condiții favorabile formării calculilor biliari.

e) *Cudurile* veziculare ocupă un loc special, deoarece cel puțin o parte sînt dobîndite (pericolecistită).

f) *Anomaliile de poziție* ale colecistului pot să favorizeze uneori tulburări de contractilitate: vezicula așezată sub lobul stîng, vezicula transversă, vezicula flotantă (relativ frecventă), vezicula intrahepatică, vezicula situată în ligamentul falciform, vezicula extraperitoneală, vezicula subcutanată etc.

Anomaliile cisticului constau în variații de implantare, de formă, lungime neobișnuită, traiect cudat; ele favorizează diskineziile biliare.

Anomaliile coledocului nu sînt frecvente, dar au consecințe grave:

a) *Atrezia coledociană* poate fi izolată, alteori este asociată celei a căilor biliare intrahepatice. Icterul este prezent de la naștere. Anomalia este incompatibilă cu viața. Pentru atrezia coledociană izolată se încearcă corecția chirurgicală la scurt timp după naștere.

b) *Malpoziția coledocului* favorizează refluxul duodenobiliar, când deschiderea lui se face în bulbul duodenal. Clinic și mai ales radiologic, această anomalie se confundă cu o fistulă biliară. Coledocul lung, deschis în duodenum II, sub sfincterul Kapandji, favorizează diskinezii severe. Foarte rar coledocul se deschide în stomac — situație foarte severă prin reflux.

c) *Reduplicarea coledocului* cuprinde coledocul dublu, cu deschidere separată (în stomac și duoden) sau comună (în duoden).

Malpoziția, ca și reduplicarea coledocului, au însemnătate în momentul

intervențiilor chirurgicale pentru ulcere gastroduodenale sau pentru boli ale căilor biliare.

d) *Chistul coledocian* — dilatație anevrismală a căii biliare principale (de la 2 cm³ până la proporții considerabile) — poate acumula un fluid clar și mai rareori bilios. În chist se pot forma calculi; alteori, chistul degenerază malign. Manifestările clinice apar din copilărie: icter, febră intermitentă, dureri. Tumoarea chistică poate fi palpabilă. Sexul feminin pare mai frecvent afectat. Diagnosticul se verifică prin colangiografie intravenoasă, iar tratamentul este chirurgical.

CANCERUL VEZICULEI BILIARE

Reprezintă 3—6% din totalul neoplaziilor și deține ca frecvență locul al 6-lea printre cancerele tubului digestiv și ale glandelor anexe. Există un paralelism între incidența cancerului veziculei biliare și cea a litiazei, atât în ceea ce privește sexul (predomină la femei), cât și repartitia geografică. Se întâlnește cu frecvență maximă în decadele a VI-a și a VII-a de viață. La bărbați poate să nu fie asociat litiazei biliare.

Factorii favorizanți incriminați sînt: litiaza veziculară (peste 90% din veziculele canceroase conțin calculi biliari) și, posibil, excreția biliară a unor substanțe carcinogene. Rolul carcinogen al litiazei a fost corelat cu apariția inflamației cronice. Experimental, la unele animale, cancerul a apărut după introducerea de calculi sau corpi străini în colecist.

Anatomopatologic, s-a constatat că regiunea fundică este un sediu de elecție, de unde o micșorare de volum a colecistului și o puternică remaniere a formei lui. Cînd este afectat precoce cisticul, apar obstrucția și mărirea de volum a veziculei. Adenocarcinomul vezicular de tip schiros sau infiltrativ este mai frecvent (65—70% din ca-

zuri); foarte malign, invadează precoce structurile din jur. Mai rar (20%) întîlnim în tumori voluminoase tipul papilar sau vilos, care are tendință la necroză și invadarea căii biliare principale. Foarte rare sînt cancerurile mucoide sau coloide (5—10%) și cele cu celule epidermoide (3—5%). Metastazele se produc precoce, pe căile vasculară, limfatică și perineurală, în ficat, dar și în ganglionii regionali sau alte organe. Este impresionantă posibilitatea ca o tumoare primitivă mică să producă o diseminare canceroasă masivă.

Simptomatologie. La 50—75% din bolnavi există în anamneză colici biliare sau cel puțin fenomene dispeptice, uneori de foarte lungă durată (pînă la 40 de ani!), dar alteori litiaza veziculară poate să evolueze asimptomatic.

Durerea este simptomul cel mai precoce și, în același timp, cel mai important, fiind prezentă în majoritatea cazurilor. Sediul ei este în epigastriu și hipocondrul drept, destul de frecvent cu iradiere posterioară, la început de intensitate moderată, apoi din ce în ce mai pronunțată, persistentă, agravată nocturn; intermitent apar colici

biliare. Adesea se constată o scădere ponderală importantă (pînă la 25 kg) în cîteva luni, anorexie, grețuri, eventual vărsături (prin invadare pilorică), constipație. La mai mult de jumătate din cazuri apare, uneori ca prim simptom, un icter obstructiv, intens, ireversibil și progresiv, prin invadarea canceroasă a hilului hepatic sau compresiunea coledocului și, mai rar, prin metastaze hepatice.

La examenul obiectiv găsim o veziculă palpabilă în peste jumătate din numărul cazurilor ca o masă subhepatică, foarte dură și neregulată și care face corp comun cu lobul drept. *De aceea trebuie făcut diagnosticul diferențial cu cancerul hepatic.* Cînd este invadat peritoneul, poate apărea ascita (la aproximativ 1/3 din cazuri); alteori, ascita este determinată de invadarea venei porte. Diferențierea între aceste două eventualități se face prin examenul lichidului de ascită. Aproximativ 25% din cazuri prezintă o febră neregulată.

Examenetele paraclinice sînt de mai puțin folos, cu excepția laparoscopiei. Colecistografia indică un colecist exclus.

Diagnosticul pozitiv este dificil. Preoperator s-a constatat că abia la 5—7% din cazuri diagnosticul a fost corect,

în baza asocierii durerii cu caracterele descrise, cu icterul obstructiv intens și o scădere ponderală importantă și rapidă; laparoscopia sporește procentul diagnosticelor corecte.

Diagnosticul diferențial se face, în stadiile inițiale, cu litiaza veziculară, iar după instalarea icterului, cu litiaza coledociană și alte forme de cancer (de cap de pancreas sau hepatic).

Prognosticul este foarte sever. Mai puțin de 25% din cazuri au supraviețuit peste 6 luni din momentul stabilirii diagnosticului, iar după 1 an proporția scade la 3—5%.

Tratamentul propus este *chirurgical*, dar numai 30% din cazuri pot beneficia de el. Mortalitatea generată de atitudinea intervenționistă este mare, deoarece, pe lîngă colecistectomie, este adesea necesară o hepatectomie dreaptă reglată, cu extirparea concomitentă a ganglionilor (din hilul hepatic, de pe traiectul venei porte și al arterei hepatice, al trunchiului celiac, al grupurilor retroduodenale și retropancreatice). Riscurile tardive rămîn apreciable — după 1 an supraviețuind abia 10%. Aceste rezultate catastrofale constituie un argument pentru susținătorii colecistectomiei profilactice în orice litiază veziculară.

INFLAMAȚIILE CĂILOR BILIARE

COLECISTITA ACUTĂ

Stare inflamatorie a veziculei biliare — survenind în imensa majoritate a cazurilor ca o complicație a unei litiaze —, colecistita acută este o consecință a obstrucției gâtului colecistului, care se manifestă prin colică biliară și sindrom toxico-septic.

Incidența reală nu este ușor de stabilit. Multe colecistite acute nu se spitalizează. Potrivit datelor furnizate de statistici chirurgicale, frecvența oscilează între 5 și 25% din totalul intervențiilor pe căile biliare. Poate apărea la orice vîrstă, dar atinge un maximum de frecvență în decadele de mijloc.

Etiopatogenia colecistitei acute se explică prin existența unui obstacol în gâtul vezicular — de cele mai multe ori un calcul inclavat aici sau în cistic. Într-un număr mic de cazuri există malformații cistice, torsiunea sau angulația colului vezicular, adenopatii, cancere, polipi etc.

Prima etapă a evoluției este aseptice: vezicula biliară încearcă să învingă obstacolul, dar nereușind colecistul se distinde, vasele și limfaticile parietale sînt comprimate și apare

o ischemie care predispune la necroză și perforație (mai ales la bolnavi cu leziuni aterosclerotice ale arterei cistice).

A doua etapă este cea inflamatorie, consecutivă modificărilor pereților veziculari și suprainfectării secundare, în special cu *Esch. coli*, *B. aerogenes capsulatus*, *Klebsiella* etc.

Se descriu colecistite acute postoperatorii, odată cu reluarea alimentației, după o perioadă mai îndelungată de post, deoarece după intervenție a apărut staza (prin repaus, anestezie, anticolinergice, deshidratare, febră, act operator, post etc.).

Anatomopatologic, leziunile variază de la edem și simpla congestie pînă la gangrenă și perforație. În stadiile avansate, peritoneul este inflammat și apar aderențe cu structurile vecine. Obişnuit, conținutul vezicular este purulent.

Microscopic, se constată leziuni de inflamație cronică, intricate cu cele de inflamație acută. Acestea din urmă interesează și musculatura mucoasei.

Simptomatologie. Majoritatea bolnavilor au în anamneză colici biliare repetate. În momentul instalării colecistitei acute, durerea este brutală,

de mare intensitate, permanentă. Sediul ei se află în epigastru și hipocondrul drept, din ce în ce mai spre dreapta, pe măsură ce vezicula se destinde. Iradieră subscapulară este aproape constantă. Efectul analgeticelor este temporar sau incomplet. Frecvent, apar grețuri și vărsături, mai ales când calculul a migrat în cistic sau în coledoc sau când se asociază o pancreatită acută, în această ultimă eventualitate vărsăturile fiind uneori incoercibile. Iradieră durerii spre stînga, în episoadele prelungite, sugerează co-interesarea pancreatică. Aproximativ 25% din bolnavii cu colecistită acută fac icter, care mai des este discret, fără caracterele obstructive tipice. Febra nu lipsește, intensitatea ei fiind în relație directă cu extinderea inflamației. Mai poate interveni însă factorul vîrstă: bătrînii fac colecistită acută cu ascensiune termică minimă. Frisoanele indică o colangită asociată sau o gangrenă veziculară.

La palpare găsim durere în hipocondrul drept și apărare musculară. Percuția în această zonă exacerbează durerea, ca și tusea și mișcările respiratorii. La peste 1/3 din cazuri se palpează colecistul destins, sub tensiune și foarte dureros.

În formele necomplicate, leucocitoza este moderată (10 000—15 000/mm³), cu neutrofilie; complicațiile, mai ales septice, la distanță, sporesc numărul leucocitelor la peste 20 000/mm³. Se practică testele enzimactice pentru depistarea pancreatitei acute, asociată cam în 1/4 din cazuri; prezența amilazei în lichidul peritoneal are aceeași semnificație. Dealtfel nici posibila creștere a transaminazelor nu traduce totdeauna o leziune hepatică, ci tot afectarea pancreatică.

La examenul radiografic „pe gol” se evidențiază, uneori, calculii radioopaci, vezicula de porțelan sau bila calcică, de asemenea, în caz de fistulă biliodigestivă, se constată aer în

arborele biliar. Gazele în colecist (în lumen sau în perete) indică adesea o colecistită emfizematoasă. Perforația se traduce prin semnele pneumoperitoneului („semiluna gazoasă subdiafragmatică”). Colecistografia este contraindicată. Se poate recurge la laparoscopie, mai ales pentru recunoașterea complicațiilor.

Diagnosticul va fi suspectat în colicile biliare foarte intense, prelungite, rezistente la terapia medicamentoasă, însoțite de febră, apărare musculară, leucocitoză, mai ales la bolnavi cu trecut biliar. Variabilitatea leziunilor inflamatorii nu permite însă totdeauna diagnosticul. Eroarea cea mai frecventă constă în a diagnostica drept colecistită acută o altă afecțiune abdominală.

Diagnosticul diferențial se face cu:

— pancreatita acută primară, care este mai frecventă decît colecistita acută la bărbații tineri și în care durerile sînt localizate în hipocondrul stîng; semnele de apărare musculară sînt mai puțin exprimate; este utilă cercetarea enzimelor pancreatice;

— cancerul vezicular generează confuzii: tumoarea este palpabilă, uneori apar o apărare musculară, icter și sindrom inflamator, dar discret, cu evoluție insidioasă;

— ulcerul gastroduodenal perforat prezintă o apărare musculară mai puternică (contractura), generalizată rapid și semnele pneumoperitoneului.

Evoluția colecistitei acute depinde de severitatea procesului inflamator.

Prognosticul este întunecat de întârzierea diagnosticului și deci a terapiei (mai ales chirurgicale) și, în special, de apariția complicațiilor. Se consideră ca factori agravanți: abscesul pericolecistic (mai ales la vîrstnici), instalarea icterului, hiperleucocitoza, suferințele asociate.

Complicațiile cele mai frecvente sînt: pancreatita (25%), empiemul (20%), perforația (10—15%), gangrena (5%),

fistulele, abcesele, colangita, pileflebita, hemoperitoneul (prin erodarea arterei cistice). Cele mai grave sînt perforațiile libere în cavitatea peritoneală, survenind mai des în a 4-a zi de evoluție.

Mortalitatea variază, după opinia diverșilor autori, între 1 și 10%, depinzînd în primul rînd de vîrsta bolnavilor și de existența bolilor asociate. Forma gangrenoasă este foarte gravă (în absența operației mortalitatea este de 100%). În cazurile perforate, supraviețuirea depinde direct de precocitatea intervenției chirurgicale.

Tratamentul colecistitei acute trebuie individualizat, în funcție de starea fiecărui bolnav. Intervenția chirurgicală de urgență se impune în cazurile de perforație, gangrenă sau empiem. La ceilalți bolnavi se instituie mai întîi terapia medicamentoasă, și anume în primul rînd analgetice: Mi-algin, asociat cu 0,5 mg atropină sulfurică, în administrare subcutanată. Antibioterapia este folosită în cazurile cu evoluție mai îndelungată. Tetraciclina — peroral (2 g/zi) sau, mai rar, administrată intravenos (1—2 g/zi) — este preferată, pentru că se excretă prin bilă, dar este contraindicată în insuficiența hepatică. Ampicilina este mai utilă și fără riscuri, administrîndu-se peroral, intramuscular sau chiar intravenos (3—4 g/zi).

Terapia medicală nu trebuie prelungită peste 24 de ore dacă nu au dispărut durerea, apărarea musculară, febra, leucocitoza și, cu atît mai mult, dacă apar semne de agravare, în acest caz impunîndu-se de urgență operația. Cînd răspunsul terapeutic este satisfăcător, el va fi continuat pînă la ameliorarea completă.

După ce în primele 24 de ore bolnavul a fost supus postului, în zilele următoare se trece prudent la dietă hidrică, hidro-zaharată (în funcție de toleranța digestivă), apoi la fierturi de grîș, orez, tapioca, sucuri de fructe, pîine uscată, gelatină de fructe. O dată cu progresul ameliorării se introduc treptat cantități crescînde de proteine și glucide; grăsimile, cu excepția uleiurilor vegetale și a celor din lapte (pentru cei care îl tolerează), rămîn interzise.

După liniștirea inflamației veziculare se caută eventualii calculi sau obstacole posibile în evacuarea colecistului și se evaluează gradul de interesare a structurilor periveziculare. Ori de cîte ori cauza mecanică este evidentă, ea are indicație chirurgicală. Există rare contraindicații: boli asociate severe și, excepțional, vîrsta prea înaintată; în asemenea situații se face terapia medicală a colecistitelor cronice. Terapia chirurgicală constă în colecistectomie.

D - - - + - - - + - - - +
N - - - + - - - + - - - +
S - - - + - - - + - - - +
P + - - - + - - - + - - - +

BOLILE PANCREASULUI

Sumar diagnostic

PANCREATITELE ACUTE

Pancreatitele acute se caracterizează clinic prin marea dramă pancreatică (Dieulafoy), iar anatomopatologic prin leziuni edematoase și/sau necrotico-hemoragice. Punând uneori viața în pericol (forma hemoragică), pancreatitele acute impun diferențierea lor corectă de un abdomen acut chirurgical și o terapie promptă.

Incidența bolii la noi în țară este de 7,7/100 000 de locuitori, iar la Spitalul de urgență din București pancreatitele acute reprezintă 0,87% din totalul internărilor. Predomină ușor sexul feminin (raport 3:2), dar în decada a IV-a de viață afecțiunea este mai frecventă la bărbați.

Etiopatogenie. Pancreatitele acute sînt frecvent asociate cu litiaza biliară. Proporția, după diverși autori, variază de la 11,3 la 75%. Dealtfel din punct de vedere geografic cele două afecțiuni se repartizează paralel. Pancreatitele acute sînt generate, mai ales, de leziunile distale ale căilor biliare; acestea pot produce inițial modificări minime, care pot pregăti drama acută.

Etilismul este al doilea factor causal major (11—69%), intoxicația acu-

tă producînd necroză hemoragică pancreatică, iar etilismul cronic, fibroză pancreatică.

Au mai fost incriminate în etiologie: hiperlipemia, hiperparatiroidismul, diabetul zaharat, sarcina, unele medicamente (cortizonul, hidroclorotiazida, tiouracilul, izoniazida, anticoagulantele, ADC), unele substanțe toxice (alcool metilic), unele infecții virotice (parotidita urliană, hepatita epidemică), unii factori vasculari, ereditari, unele intervenții chirurgicale, traumatisme abdominale.

Două sînt dereglările principale care declanșează pancreatita acută: a) extravazarea sucului pancreatic și b) activarea enzimelor (proteolitice și lipolitice), în urma agresiunii factorilor etiologici asupra calculilor pancreatici.

Experimental, injectarea unor soluții în canalul Wirsung cu o presiune superioară presiunii pancreatice duce la efracție acinoasă și extravazare de suc pancreatic.

Enzimele pancreatice sînt activate de acizii biliari liberi, dar nu de bila normală (Elmslie și White). În mod normal nu se produce reflux biliar, fiindcă presiunea biliară este mai mică

decît cea pancreatică. Hiperpresiunea duodenală însă favorizează refluxul duodeno-pancreatic și astfel tripsinogenul pancreatic va fi puternic activat.

Anatomie patologică. *Pancreatita edematoasă* este frecventă, benignă și se remite în câteva zile. Rar este văzută de anatomopatolog. Pe lângă edem există un exsudat inflamator; proliferază fibroblaști, se depune collagen în spațiile interlobulare și interacinose, iar interstițial apare o infiltrație limfocitară și granulocitară. Leziunile de necroză lipsesc.

În *pancreatita hemoragică* viscerul este mărit, indurat, dar cu zone mari de ramolism, uneori sub formă de chisturi de culoare roșie; alteori, pancreasul apare cenușiu-marmorat, cu pete de steatonecroză. Acinii, stroma, vasele și canaliculii prezintă necroză de coagulare. Ulterior remanierea se traduce prin fibroză pericanaliculă sau difuză, dilatări acinoase și canaliculare, obstrucții de canaliculi prin dopuri (substanță amorfă, calculi, metaplazii de mucoasă). Elastaza (enzimă proteolitică) acționează asupra mediei arteriolare și venulare și produce tromboze vasculare, astfel încît ischemia exacerbează necroza.

Simptomatologie. Tabloul pancreatitei acute hemoragice este foarte dramatic. Debutul este în plină sănătate, cu durere epigastrică foarte violentă. Bolnavul, în stare de prostrație sau agitat, anxios, prezintă un facies congestionat, cu buze livide. Drama apare adesea după un exces alimentar sau alcoolic la persoane obeze sau gurmande, sau la vechi biliari, după o colică biliară sau angiocolită. Frecvent găsim în antecedente episoade similare, dar de intensitate mai redusă (pancreatite edematoase). Alteori, drama a apărut pe un teren dispeptic, produs de o litiază biliară sau un ulcer duodenal (nu totdeauna diagnosticate).

Durerea epigastrică este de mare intensitate (insuportabilă) și tenace (rebelă la analgeticele uzuale), iradiază de partea stîngă: hipocondru, baza hemitoracelui, umăr. Este comparată cu „un pumnal“, „o torsiune“, „o compresiune violentă“, mai rar cu o arsură. Se asociază de la debut fenomene neurocirculatorii: sincopă (inițială), ulterior vasoconstricție și chiar creștere pasageră de tensiune arterială (descărcare de bradikinină și catecolamine).

Greața este permanentă, iar vărsăturile sînt constante, spoliind organismul de lichide și electroliți. Frecvent mai apar eructații și sughiț.

La examenul fizic, destul de sărac, se constată uneori icter și distensie abdominală importantă, prin ileus paralytic. Durerea — foarte intensă la palpare — coincide cu sediul descris de bolnav. Se simte un grad de rezistență, învinsă de palparea profundă, dar în lipsa complicațiilor nu apare o apărare musculară adevărată. Rar, se palpează în epigastru o masă tumorală, transversală și dureroasă. La percuție, deși găsim timpanism remarcabil, matitatea hepatică este prezentă. Uneori, însă, putem descoperi revărsat peritoneal, iar în lichidul extras amilaza se găsește în concentrație crescută. În 30% din cazuri la baza stîngă apare un mic exsudat pleural (sero-hematic sau sero-citrin) bogat în amilază; alteori, găsim atelectazie bazală stîngă. Temperatura crește moderat (în afara stării de șoc).

Petele echimotice periombilicale (semnul Cullen) sau pe flancuri, mai ales în stînga (semnul Grey-Turner), sînt rar găsite și de obicei tardive (după 5—7 zile).

Frecvent, în cazurile severe, se instalează după debut o insuficiență circulatorie acută, care ulterior se transformă în șoc clar exprimat (prin ex-hemie plasmatică, dezechilibru hidro-

electrolitic, toxemie enzimatică și iritație nervoasă vegetativă).

Examenelor paraclinice utile diagnosticului se centrează asupra dozării enzimelor pancreatice: în sânge cresc de 5 ori sau mai mult față de cifrele normale; de asemenea în revărsate. Nu trebuie uitat că amilazele cresc și în alte afecțiuni abdominale severe (ulcere perforate, apendicită acută), după unele medicamente (morfină), dar această creștere este totdeauna moderată. În pancreatite concentrațiile mari ale amilazemiei scad de obicei după 3 zile, cu excepția cazurilor în care evoluția pancreatitei continuă sau apar complicațiile; amilazuria (de 1,7—3,3 ori mai mare ca amilazemia) revine mai greu la normal. Determinarea lipazemiei are valoare diagnostică mai mare deoarece creșterea acesteia este mai specifică și de durată mai lungă (aproximativ 15 zile).

Mai consemnăm hiperleucocitoza (în jur de 10 000) precoce și de scurtă durată; hipocalcemia (sub 8,5 mg%), constatată în zilele a 2-a sau a 3-a, exprimă întinderea necrozei; uneori se remarcă hiperglicemie.

Examenul radiologic este util, în primul rând, pentru a exclude boli cu simptome și semne similare (abdomen acut prin perforație, ocluzie intestinală, bolipleuripulmonare). Semnele radiologice de pancreatită sînt indirecte: aria pancreasului poate apărea „nelocuită”, există uneori calcificări pancreatice, „ansa-sentinelă” (destinderea gazoasă a primei anse jejunale), distensia colonului transvers. După 3—5 zile se poate efectua examenul baritat (vezi „pancreatitele cronice”).

Forme clinice. În afara formei hemoragice, dramatice, distingem:

— **Pancreatita edematoasă**, cu simptomatologie blîndă, fără șoc sau revărsate, care se remite în 3—4 zile. Deși adesea nedagnosticată,

poate produce cicatrice fibroase, favorizînd apariția ulterioară a unei forme severe.

— **Forma supraacută** este grevată de o mare mortalitate prin severitatea șocului și a toxemiei.

— **Pancreatita acută recidivantă** prezintă crize repetate, de intensitate variabilă, separate de perioade asimptomatice.

— **Pancreatita postoperatorie** este de obicei edematoasă și adesea nedagnosticată; totuși, potrivit datelor statistice ar fi prezentă într-o proporție de 7—35% după intervențiile chirurgicale pe abdomen. Numai determinările enzimatică permit recunoașterea acesteia.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe: durere violentă cu sediul și iradierile descrise, vărsături, meteorism, stare de șoc — în absența contracturii abdominale —, precum și pe determinările enzimatică. Prezența exsudatelor, bogate în amilază, constituie un argument important.

Diagnostic diferențial. 1. Deși contractura abdominală lipsește, este obligatoriu să eliminăm *abdomenul acut chirurgical* produs prin:

a) ulcer gastroduodenal perforat, în care există pneumoperitoneu clinic (dispariția matității hepatice) și radiologic (aer subdiafragmatic);

b) ocluzia intestinală, caz în care durerile au caracter colicativ intermitent, iar radiologic se descoperă niveluri hidro-aerice;

c) obstrucția arterială mezenterică, apărută pe fond aterosclerotic și mai rar prin embolie, ca și infarctul venos (postoperator, în inflamații sau tumori abdominale) sînt uneori mai greu de diferențiat de o pancreatită acută hemoragică;

d) colecistita acută se poate asocia cu pancreatita. În celelalte cazuri sediul durerii și al apărării musculare, prezența febrei și a frisoanelor (forma

gangrenoasă) permit recunoașterea inflamației biliare acute;

e) apendicita acută, chiar când apendicele este situat subhepatic, se confundă rar cu o pancreatită acută, deoarece sediul durerii este diferit, iar apărarea musculară de obicei clar exprimată. Diverticulita Meckel poate produce, uneori, confuzii prin sediul periombilical al durerii;

f) sarcina tubară ruptă intră în discuție doar din pricina debutului brutal și a stării de șoc;

g) porfirie acută, uneori mai greu de recunoscut (în special în forma abdominală pură), poate fi confundată cu o pancreatită, mai ales dacă medicul nu se gândește la această anomalie metabolică și nu solicită determinările biochimice necesare.

2. În al doilea rând trebuie eliminat un infarct miocardic acut, deoarece între această afecțiune și pancreatita acută există asemănări: șocul, durerea precordială (iradiată de la pancreas) și epigastrică (iradiată de la un infarct diafragmatic), ca și unele semne ischemice miocardice. Diferențierea se sprijină pe determinările enzimice și evoluția în timp a traseului electrocardiografic (se ameliorează în pancreatite, după dispariția șocului).

3. Hernia diafragmatică încarcerată este recunoscută foarte rar (atunci când nu se efectuează examenul radiologic).

Evoluție — Complicații — Prognostic. După o evoluție progresivă (12—72 de ore) simptomele și semnele încep să retrocedeze lent (în 7—8 zile), deoarece sucul pancreatic bogat în enzime proteolitice nu mai difuzează în țesutul din jur. În unele cazuri însă, prin complicații (pseudochist, abces pancreatic), prelungirea procesului agresiv (forma subacută) sau apariția unei recidive, suferințele bolnavului și anomaliile enzimatice durează mai mult de 72 de ore. Dintre com-

plicațiile mai rare, cităm: hemoragiile digestive, fistulele pancreatice, diabetul zaharat, complicațiile renale, encefalopatia pancreatică.

Prognosticul este sever în forma hemoragică. Mortalitatea (între 3 și 50%) depinde de antecedentele patologice ale bolnavului, vîrstă, obezitate, sarcină. Severitatea procesului este sugerată de vărsăturile incoercibile, starea de șoc, hipertermie, echimozele peretelui abdominal, semnele de citoliză intensă, hiperleucocitoză, hipocalcemia accentuată. De asemenea, complicațiile întunecă prognosticul.

Șocul constituie cauza principală a deceselor, care survin mai ales în primele zile. Ulterior, bolnavii pot muri prin dezechilibru electrolitic sau complicații.

Tratamentul modern este în principal *medical*, urmărind calmarea durerii, combaterea șocului, corectarea dezechilibrelor volemice și hidro-electrolitice, inhibarea secreției pancreatice, neutralizarea acțiunii enzimelor proteolitice și a excesului de histamină, reducerea inflamației organului și prevenirea suprainfecțiilor.

1. Medicația antialgică recomandată cuprinde:

a) meperidină hidroclorică (Demerol) — 50—100 mg la 4 ore — sau derivați de petidină (Mialgin) — 100 mg la 6 ore (intramuscular sau subcutanat);

b) novocaină sau xilină (200—400 mg) în perfuzie, asociată cu Atropină sulfurică (0,5 mg) sau Scobutil (100 mg), la fiecare 4—6 ore.

2. Șocul se combate în special prin refacerea volemiei, implicînd:

a) 1 000 ml sînge total sau albumină umană (care are și o acțiune antitripsinică);

b) glucoză 5% (1 000 ml) + 10 g Clorură de sodiu + 1 000 ml bicarbonat de sodiu 1—2% + 500 ml fosfat dibazic de potasiu (soluție 0,8%);

c) Hemisuccinat de hidrocortizon (200—400 mg), care nu se recomandă decât în șocul foarte sever; poate masca eventualele complicații.

3. Pentru inhibarea secreției pancreatice, pe lângă atropină (și alte anticolinergice) poate fi folosit glucagonul, care ar putea remite prompt o pancreatită acută; sînt obligatorii postul, aspirația gastrică continuă (eventual asociată cu spălătură gastrică cu trisilicat de magneziu).

4. Terapia antienzimatică propusă nu pare foarte eficace: Trasylol (inactivator de tripsină și kalikreină) 100 000 u./zi, în perfuzie intravenoasă continuă în primele 48 de ore.

5. Suprainfecția se previne cu antibiotice cu spectru larg (Ampicilină 2—6 g/zi).

Odată obținută ameliorarea, se oprește aspirația gastrică și se administrează peroral, la fiecare 60 de minute, trisilicat de magneziu, iar ulterior (72—96 de ore) se începe prudent alimentația: suc de fructe, glucide ușor hidrolizabile, griș cu lapte, paste făinoase, orez fiert, supă de morcovi, pâine albă prăjită. Alcalinizarea medicamentoasă se continuă. În convalescență (după 7—10 zile) se adaugă treptat proteine ușor digerabile (lapte degresat, derivate lactate proaspete, albuș de ou, carne slabă fiartă etc.). Numai după 3 săptămîni pot fi permise grăsimile (unt, gălbenuș de ou, smîntînă, untdelemn), progresiv, după toleranță.

Explorarea completă (radiologică, biologică) a căilor biliare, a pancreasului și tubului digestiv nu este indicată decât la două săptămîni după episodul acut. În funcție de cauze (litiază biliară, litiază wirsungiană) și sechele poate fi necesară intervenția chirurgicală. Cînd episoadele acute se repetă, chiar dacă nu există o cauză aparentă, este utilă o laparotomie exploratoare.

Tratamentul chirurgical se adresează complicațiilor — în special peritonita generalizată impune intervenția de urgență. După deșocare, la minimum 5 zile de la debut, se pune indicația operatorie pentru un icter persistent, supurații, hematom perirenal compresiv. Mai rar este necesară calmarea durerii prin splahnicectomie stîngă și/sau papilotomie.

PANCREATITELE CRONICE

Pancreatitele cronice se caracterizează prin scleroza interstițială a glandei și distrugerea pancreasului exocrin. Rezultă o insuficiență pancreatică exocrină, de intensitate variabilă. Procesul nu apare prin simpla cronicizare a unui episod acut (poate lipsi în anamneză), mai ales că majoritatea pancreatitelor acute se vindecă complet. Un argument important pentru a suspecta o pancreatită cronică îl oferă persistența semnelor de insuficiență pancreatică și în afara crizelor dureroase.

Etiopatogenie. Mai frecventă la bărbații între 50 și 60 de ani, pancreatita cronică are o distribuție geografică care poate fi corelată cu etilismul și malnutriția. În Europa, recordul îl dețin țările cu consum important de alcool (Franța, Italia, Elveția), în alte părți ale lumii, zonele cu carențe proteice importante. De pildă, în statul Kerala din India, unde rația proteică este sub 35 g/zi, pancreatita cronică se întâlnește la 5—47% din totalul bolnavilor spitalizați.

Howard și Jordan apreciază că etilismul cronic produce boala în aproximativ 9 ani; după 15 ani apar calcifi-eri pancreatice și diabet, iar după 17 ani steatoreea. Alcoolul ar acționa prin efect zis „cirogen”, determinînd repetate pancreatite acute. Pancreatita cronică și ciroza hepatică sînt frecvent asociate. În pancreatitele cro-

nice produse de etilism, litiaza biliară este rară.

Pancratita carențială (pancreatita trofopatică din *kwashiorkor*) evoluează cu atrofii acinoase și infiltrații inflamatorii — leziuni care apar și experimental în carențe proteice.

Este discutabilă predispoziția genetică, chiar dacă boala este mai frecventă la indivizii cu grup sanguin 0 (I), la anumite familii, la persoane cu sistem antitripsinic plasmatic deficitar, ca și la cei care, similar suferinzilor de mucoviscidoză, elimină prin transpirație multă clorură de sodiu.

Factori etiologici mai rar întâlniți sînt: hemocromatoza, hiperlipemia, hiperparatiroidismul, arteriopatiile, deficitul de tocoferol.

Amintim că Murray și Thal au găsit la unii bolnavi anticorpi circulanți, emițînd ipoteza patogeniei imunologice.

Anatomie patologică. În forma *interlobulară* domină scleroza interstițială și concomitent celulele epiteliale își modifică caracterul mucosecretant. În forma *interacinoasă*, acinii, atrofiați, sînt înlocuiți de țesut fibros, iar canalele pancreatice sînt obstruate de un material proteinaceu, care în final duce la apariția calculilor, epiteliul canalicular se descuamează, se metaplaziază, iar țesutul conjunctiv pericanalicular, hipertrofiat, determină stenoza canaliculară și izolarea completă a anumitor teritorii pancreatice, fapt ce potențează și mai mult procesul de atrofiere a acinilor.

Simptomatologie. Durerea este trăsătura dominantă în 93% din cazuri — durere permanentă, dar exacerbată postprandial. Pierderea ponderală este determinată în parte și de faptul că bolnavii evită să mănînce. Leziunile predominant cefalice produc dureri periombilicale, în jumătatea dreaptă a epigastriului și în hipocondrul drept; cele caudale, în jumătatea stîngă a

epigastriului și în hipocondrul stîng; în sfîrșit, un obstacol canalicular important va produce durere „în bară”. Durerea este parțial calmată de poziția în anteflexie („poziția pancreatică”) și „în cocoș de pușcă”, uneori de vărsături; de cele mai multe ori, însă, utilizarea antialgicelor este indispensabilă (risc de intoxicare!).

Scăderea în greutate este în general paralelă cu evoluția bolii (10—15 kg în 1—2 ani). Greața, vărsăturile, balonările apar la peste 3/4 din bolnavi, dar icterul este rar (în absența unor suferințe biliare) și de scurtă durată, produs prin inflamații cefalice compressive.

Examenul obiectiv, sărac în perioadele de remisiune, poate pune în evidență sensibilitatea la palparea profundă a hipocondriului stîng, în special în decubit lateral drept, iar în unele cazuri se poate palpa pancreasul inflammat.

Examenul paraclinic nu sînt utile decît în crizele de exacerbare, evidențiînd anomalii enzimatică în sînge și în urină, ca și semne de inflamație acută. În afara crizelor trebuie făcută explorarea funcțională a pancreasului: testul cu secretină-pancreozimină, testul trioleinei ¹⁴C, studiul digestiei în scaun. Primul test va dovedi reducerea secreției pancreatice în volum, în concentrația de bicarbonat (sub 90 mEq/L) și — în stadiile foarte avansate — în concentrația enzimatică. Trioleina va fi defectuos absorbită în 36% din cazuri, de unde concentrația ei crește în scaun.

În coprogramă, valoare diagnostică are eliminarea crescută de grăsimi, azot proteic și potasiu.

Radiologia oferă semne indirecte de diagnostic: prezența calcifierilor (17% din cazuri), compresiunea coledocului și eventual, în exacerbări, aceleași modificări pleuropulmonare ca în pancreatitele acute. Poate fi utilă scintigrafia pancreatică, hipofixarea ne-

omogenă avînd o certă corelație cu rezultatele testului la secretină.

Formele clinice sînt următoarele:

— **Pancreatita cronică dureroasă, formă progresivă**, ce determină dureri permanente, intense, dar fără crize acute; nelegată de abuzul de alcool, debutînd la vîrste mai înaintate, fără diferențe între cele două sexe, conduce destul de repede la cașexie și chiar moarte.

— **Pancreatita cronică recurentă** prezintă episoade acute des repetate. Debutul bolii simulează pancreatita acută. Cu fiecare recurență intensitatea durerilor crește, deși anomaliiile enzimatice (în ser și urină) sînt mai puțin importante pe măsură ce acinii pancreatici se distrug. Între crize persistă o jenă epigastrică, exacerbată de alcool. Scăderea ponderală este progresivă și apar fenomene dispeptice, care, pe măsură ce se accentuează, marchează trecerea evolutivă din perioada *precoce* în aceea *tardivă*, cînd se asociază steatoreea, diabetul și apar calcifieri importante ale glandei.

— **Pancreatita cronică nedureroasă**, greu de recunoscut, este uneori explicația scăderii ponderale progresive, a steatoreei și a diabetului apărut la vîrstnici.

— **Pancreatita cronică calcifiantă** poate fi produsă de abuzul de alcool, grăsimi și proteine, de malnutriție, uneori de hiperparatiroidism (3,3% din cazuri); semnalăm și un caracter familial al acestei forme. Asociată frecvent cu ciroza hepatică, pancreatita calcifiantă apare în jurul vîrstei de 40 de ani, are o evoluție mai severă și ar favoriza dezvoltarea unui cancer pancreatic (mai ales cînd există și hiperparatiroidism).

Diagnosticul pozitiv este foarte dificil, fapt dovedit de discrepanța marcată între statisticile necropsice și chirurgicale și cele ale serviciilor de medicină internă. Clinica poate sugera

o pancreatită cronică, dar explorările funcționale sînt obligatorii pentru confirmare. Durerea epigastrică, permanentă sau în crize, exacerbată postprandial, prelungită, rezistentă la anticolinergice, mai ales cînd este asociată cu scădere în greutate, eventual cu diabetul, și care apare la un etilic sau biliar, obligă la cercetarea după secretină a volumului secreției și debitului în bicarbonați, descoperirea steatoreei (cu grăsimi neutre), ca și a malabsorbției de trioleină ^{14}C ; examenul radiologic și scintigrafia pancreatică pot crește și ele acuratețea diagnosticului (după unii, pînă la 95% din cazuri).

Diagnosticul diferențial, axat pe elementul durere, nu este nici el ușor. Confuziile care se fac cu pancreatita acută sînt firești, ca și cu cancerul pancreatic: prima afecțiune se elimină prin absența șocului și, mai ales, prelungirea evoluției; cea de-a doua — prin examenul citologic al sucului pancreatic, scintigrafie (lacună!) și arteriografie, iar la nevoie, prin laparotomie exploratorie și biopsie.

Afecțiunile biliare, atît de frecvent asociate, nu pot fi eliminate decît prin explorarea atentă, deși eroarea obișnuită este aceea de a nu diagnostica o pancreatită în cadrul unei boli biliare, iar greșeala inversă este mult mai rară.

Trebuie eliminate, de asemenea, ulcerul duodenal, hernia hiatală, colopatia funcțională, apendicita cronică, alergia digestivă — toate putînd produce durere epigastrică.

Ateropatiile (mezenterice), ca și anevrismul aortei pot evoca o pancreatită cronică recurentă, fapt de obicei clarificat prin testele funcționale pancreatice și, în alte cazuri, prin arteriografie.

Evoluție — Complicații — Prognostic. Severitatea bolii rezultă din alterarea progresivă a stării de nutriție, accentuarea durerilor și apariția complicațiilor (inclusiv a dezechilibrului

psihic). Prognosticul este mai sever în formele calcifiante și recurente și mai bun când, cunoscând etiologia, pot fi luate măsuri împotriva cauzelor determinante (suprimarea alcoolului, colecistectomia în caz de litiază). Dintre complicații, diabetul zaharat, hipoglicemia, steatoreea, hemoragiile digestive, ascitele recurente și stenoza colonului transvers întunecă prognosticul.

Tratamentul medical urmărește calmarea durerii, oprirea evoluției inflamației și a distrugerii acinoase, ca și compensarea insuficienței pancreatice. În atacul acut se aplică același tratament ca în pancreatita acută, dar mai blând, iar între crize se recomandă antialgice uzuale (aspirină, piramidon, Paracetamol, Algocalmin, Baralgyn, Novalgin), anticolinergice, la nevoie infiltrația cu xilină 1% (20 ml) a splanhnicului stîng și a ganglionului stelat (urmate, eventual, de alcoolizare). Medicația antiinflamatorie (butazolidina, cortizonul) nu a dat rezultatele scontate și nu este lipsită de riscuri (mai ales cortizonul).

Insuficiența pancreatică se compensează, în primul rînd, prin adaptarea dietei la rezervele funcționale, fracționînd mesele (5 pe zi), interzicînd alcoolul, stimulantele secreției gastrice și pancreatice. Totuși, rația calorică (3 000 calorii/zi) trebuie asigurată, ca și cantitatea necesară de proteine (1,5 g/kilocorp/24 de ore); pentru glucide (350—500 g/24 de ore) se va testa toleranța, iar lipidele vor fi administrate în raport cu absorbția lor, dar fără a depăși 60 g/zi (îndeosebi grăsimi emulsionate: lapte și derivate, untdelemn, ouă). Intestinul poate compensa, de obicei, deficitul enzimatic; de aceea, extractele concentrate de pancreas nu sînt totdeauna justificate (pancreatină, 5 g la fiecare masă; Triferment, cîte 4 drajeuri la fiecare masă). Curele hidro-minerale cu ape bicarbonatate

sulfatate sînt recomandabile, însă numai în perioadele de remisiune.

Cînd carențele sînt mai accentuate, vor fi corectate cu vitamine liposolubile, eventual acid folic, metionină; anabolizantele vor stimula refacerea ponderală.

Diabetul zaharat în cele mai multe cazuri poate fi controlat prin dietă.

Tratamentul chirurgical se impune doar cînd măsurile medicale eșuează și, mai ales, în cazul complicațiilor — pseudochistul (complicația cel mai des întîlnită), abcesul peripancreatic, hemoragiile digestive, obstrucția canalelor pancreatice, icterul mecanic —, al durerilor insuportabile și refractare la medicație, precum și al afecțiunilor asociate (litiază biliară, papilită, eventual ulcer duodenal). Cu excepția unor reacții inflamatorii sau edematoase intense, se practică de obicei exereza pancreatică, iar durerile se calmează prin splanhnicectomie stîngă (eventual asociată cu rezecția cornului extern al ganglionului semilunar).

CANCERUL PANCREATIC

Deși oricare dintre elementele structurale ale pancreasului poate fi punctul de plecare al unui cancer, cel mai frecvent este adenocarcinomul, a cărui origine se află în epiteliul canalicular; prognosticul lui este mai grav decît al altor forme, ca de exemplu al tumorilor plecate din țesutul insular.

Incidența cancerului pancreatic este de 0,3—0,75% din totalul necropsiilor și de 1,76—2% din cel al neoplaziilor; reprezintă 10% din cancerele digestive. Predomină în proporție de 2/1 la bărbați. Cele mai multe cazuri se descoperă după vîrsta de 50 de ani, dar pot fi afectați și indivizi mai tineri.

Etiologie. Ca în orice cancer, putem discuta doar factorii favorizanți: pancreatita cronică (descoperită necropsic la aproape jumătate din cazuri) și diabetul zaharat (după unii autori cancerul pancreatic ar apărea de 3 ori mai frecvent la diabetici).

Anatomie patologică. În 2 din 3 cazuri cancerul este localizat în regiunea cefalică, iar în restul cazurilor corpul și coada sunt afectate în mod egal. Cele mai mari tumori (diametrul mediu de 7,3 cm) se găsesc în corp, iar cele mai mici (diametrul mediu de 5,7 cm) în capul pancreasului. Sunt tumori solide, cu excepția chistadenomelor. Carcinoamele de origine canaliculară (81,6%) se însoțesc adesea de icter (prin interesarea coledocului); cele de origine acinoasă (13,4%) se complică cu tromboze venoase, necroză grăsoasă și supurații.

Simptomatologie. Durerea este primul simptom în peste 50% din cazuri, icterul este prezent de la început la 25% din numărul bolnavilor (prin invazia coledocului). Sediul și caracterele durerii sunt similare celor din pancreatită, iar agravarea nocturnă și în decubit trădează afectarea peritoneului posterior. Durerea se agravează și postprandial prin stimularea secreției pancreatice. Icterul are caracterele tipice ale obstrucției: urine colorice, scaun decolorat, prurit, bilirubină conjugată peste 10 mg% în sânge (adesea, chiar 30 mg%), creșterea fosfatazei alcaline, a colalemiei și a α -2-globulinelor. Există, paradoxal, variații în intensitatea icterului.

Raportul dintre icter și durere sugerează sediul tumorii, deoarece în cancerul cefalic icterul precede durerea sau o urmează foarte rapid, pe când în celelalte localizări icterul apare după un interval mai lung.

Scăderea ponderală, minimă doar la debut, ia brusc proporții impresionante, topirea musculară fiind mai pronunțată decât în alte cancere. Fre-

vent bolnavii au anorexie, greață, vărsături, tulburări dispeptice, depresii și anxietate. Uneori, acestea din urmă pot îndrepta bolnavul spre psihiatru.

Perioada de stare, de fapt a complicațiilor și metastazelor, se caracterizează prin triada: durere + scădere ponderală + icter. Aproape 1/4 din bolnavi prezintă stare febrilă. În 10—25% din cazuri (mai ales în cancerele corpului și cozii) apare o tromboflebită migratorie ori o tromboză venoasă profundă. Adenopatiile sunt mai rar prezente, dar poate fi găsit „ganglionul-sentină” al fosei supraclaviculare stîngi. În stadiile avansate, abdomenul escavat permite palparea tumorii în treimea inferioară a epigastriului, mezogastru și hipocondrul stîng — formațiune dură, transversală, care face adesea corp comun cu ficatul. Totuși, prezența unei hepatomegalii nu înseamnă, obligatoriu, metastazare (poate fi un ficat colestatic). Tumoarea comprimă uneori artera splenică și se poate auzi un suflu sistolic în hipocondrul stîng. Semnul Courvoisier (icter cu colecist sub tensiune) este mai rar decât se crede. Ascita, mai frecventă în localizările la corp și coadă, este de prost augur, anunțind afectarea hilului hepatic sau a peritoneului.

Examenale de laborator prezintă modificările comune ale neoplaziilor (anemie, leucocitoză, viteza de sedimentare a hematiilor accelerată), dar pentru afirmarea localizării pancreatice a cancerului sunt valoroase creșterea concentrației enzimelor în sânge (leucinaminopeptidaza, argininexopeptidaza, lipaza, amilaza), eventual a amilazemiei, și tubajul pancreatic cu secretină, care arată o reducere în funcția glandei și permite un examen citologic (eventual pentru depistarea celulelor canceroase devenite fluorescente după administrare de Tetracilină). În cancerul cefalic, la tubaj duodenal nu se obține bilă, iar bromsulfaleina apare

în duoden cu o întârziere de peste 25 de minute. În fecale stercobilinogenul este redus sub 5 mg/zi.

Examenul radiologic evidențiază mărirea de volum a pancreasului, care împinge organele vecine: hemidiafragmul stîng, stomacul și, mai ales, cadrul duodenal care se lărgeste, prezintă motilitate redusă și o îngroșare anarhică a mucoasei. Pot fi evidențiate (colangiografic) comprimarea și deformarea coledocului retropancreatic. Date complementare vor aduce splenoportografia, arteriografia mezenterică și scintigrama pancreatică, care evidențiază imagini lacunare.

Forme clinice particulare sînt: a) forma algo-febrilă, cu dureri paroxistice în etajul superior al abdomenului, febră, greață și vărsături; b) forma pseudoulceroasă; c) forma diareică; d) forma rahialgică; e) forma hemoragică; f) sindromul carcinoid; g) sindromul Cushing, produs de hormoni de tip ACTH secretați de tumoare.

Diagnosticul pozitiv al cancerului pancreatic este tot atît de dificil, ca și cel al pancreatitei cronice; în plus, pentru ca intervenția chirurgicală să poată prelungi viața bolnavului, diagnosticul precoce este de mare importanță, dar în acest stadiu incipient semnele sînt puține și incomplet exprimate. De aceea, în caz de durere în etajul abdominal superior, cu iradiere posterioară și fără altă explicație, în icterul obstructiv care persistă peste 3 săptămîni, în cazul scăderii ponderale importante etc., este obligatoriu să suspectăm și cancerul pancreasului și să efectuăm determinări enzimactice, examenul citologic al sucului pancreatic, examene radiologice și scintigrafice, uneori chiar arteriografia mezenterică.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu: a) hepatita colestatică, în

care colecistul nu este destins și se asociază semnelor de hepatocitoliză și de activitate mezenchimală; b) ciroza biliară primitivă, care prezintă însă o hepatomegalie dură, micronodulară, fără distensie colecistică, dar cu alterare funcțională hepatică, creșterea lipemiei și anomalii imunologice; c) litiaza coledociană, exclusă prin absența unei anamneze de suferință biliară și — în caz de dubiu — prin colangiografie; d) ulcerul bulbar icterigen, care prezintă asocierea sindromului ulceros cu cel angiocolitic; e) tumorile duodenale, excepționale, care prezintă semne de ocluzie înaltă și se recunosc radiologic (și eventual prin duodenoscopie); f) pancreatita cronică hipertrofică icterigenă, care este frecvent confundată cu un cancer pancreatic; ea poate fi sugerată de eventuale antecedente acute, prezența calcifierilor pancreatice și absența lacunelor importante la scintigrafie.

Evoluție — Prognostic. Evoluind rapid și progresiv, cancerul pancreatic permite în medie o supraviețuire de aproximativ 8 luni din momentul diagnosticului. Prognosticul este grav, fiindcă recunoașterea bolii este tardivă și în majoritatea cazurilor intervenția chirurgicală este imposibilă (doar 3% din cazuri pot fi operate). Deoarece singura șansă de prelungire a vieții peste 5 ani este posibilitatea unei rezecții pancreatice largi, urmată de iradiere locală, în cazul unei suspiciuni a bolii trebuie folosite prompt toate metodele care permit diagnosticul, inclusiv laparotomia exploratoare.

Tratamentul este chirurgical. Numai în cazurile inoperabile, cu invadare a organelor vecine și metastaze la distanță sau doar pentru consolidarea rezultatului exerezei se pot introduce în tumoare și în jurul acesteia tuburi de polietilen cu ¹³¹I.

BOLILE PERITONEULUI

PERITONITELE ACUTE

După cum le desemnează denumirea, sînt inflamații acute ale seroasei peritoneale, prin iritație chimică sau invazie bacteriană. Cînd există o cauză locală, vorbim de peritonite secundare (mai frecvente).

PERITONITELE ACUTE SECUNDARE

De obicei sînt determinate de factori chimici, iar invazia bacteriană se produce ulterior.

În etiologia lor găsim: plăgi (prin împușcare, traumatisme, intervenții chirurgicale), perforații viscerale (apendicită acută perforată sau gangrenoasă, ulcer gastroduodenal perforat, perforația ulceratiilor tifice, diverticulită perforată, colecistită acută perforată), ocluzie intestinală, tromboză mezenterică, pancreatită acută hemoragică etc. Uneori, cauza perforației o reprezintă tumori ale viscerelor (cancerul colonului sau cancerul gastric). Mai rar peritonita acută secundară poate complica o enterită regională, o inflamație a diverticulului Meckel, un abces hepatic sau, la femei, infecții genitale.

Revărsatul visceral este totdeauna iritant (prin pH și prin enzime), agresivitatea lui fiind de diferite intensități, în următoarea ordine descrescîndă: conținut gastric acid, bilă, conținut intestinal, conținut gastric anacid (în cancerul gastric perforat), puroi, sînge; aerul însuși poate fi iritant. Flora bacteriană invadantă este predominant cea fecală: *Escherichia coli*, bacterii coliforme, streptococi, *Clostridium welchii* etc.

Anatomie patologică. Inițial apare o congestie peritoneală, iar apoi un exsudat tulbure, localizat în părțile declive. Cînd evoluția este mai lentă, se formează false membrane, iar lichidul peritoneal devine purulent. Deși în majoritatea cazurilor peritonita acută este generalizată, apare precoce tendința de localizare (false membrane, coalescență peritoneală), pînă la formarea de abcese.

Simptomatologie. Semnele generale proprii sînt cele comune peritonitelor: durere abdominală intensă, pornind din organul inflammat și perforat și generalizîndu-se în 1—2 ore, durere continuă, exacerbată de mișcări (chiar și de mișcările respiratorii) și obligînd pe bolnav să ia poziții antalgice.

Cu timpul, faciesul devine hipocratic (facies peritonitic): ochi infundați, cearcăne, culoare palid-teroasă, transpirații, nas ascuțit și buze livide. În momentul perforației viscerale sau ulterior, prin endotoxemie, se instalează șocul. Abdomenul prezintă apărare musculară, dar după un timp (6—12—24 de ore) se meteorizează, prin ileus paralic secundar. Alte semne de afectare peritoneală, adeseori prezente de la debut, sînt: sughițul, eructațiile, vărsăturile, febra și, mai ales, hiperleucocitoza cu neutrofilie. Absența hiperleucocitozei indică o evoluție nefavorabilă.

Tratamentul chirurgical se impune de urgență, pregătit și continuat prin măsuri de reechilibrare și antibioterapie.

PERITONITELE ACUTE PRIMITIVE

Peritonitele acute primitive sînt rare și apar numai la copii, de obicei prin infecții pneumococice sau streptococice. Deoarece terapia de elecție este cea cu antibiotice, iar intervenția chirurgicală este contraindicată, are mare importanță diferențierea corectă a acestei forme de peritonită acută de celelalte. La adult, singura formă de peritonită acută primitivă importantă este aceea care complică o ciroză hepatică: dureri abdominale, febră, icter insolit, agravarea stării clinice, uneori chiar stare comatoasă; diagnosticul se precizează prin paracenteză exploratorie, iar terapia face apel la antibiotice.

PERITONITA TUBERCULOASĂ

Mult mai rar întâlnită în ultimii 20 de ani, ca urmare a chimioprofilaxiei și a chimioterapiei antituberculoase, peritonita tuberculoasă afectează cu predilecție sexul feminin și persoane de vîrstă tînă; deși mai rară la oameni în vîrstă, nu este excepțională și posibila existență a ei nu trebuie

neglijată în diagnosticul diferențial al unei ascite de cauză incertă.

Sursa infecției tuberculoase a peritoneului este totdeauna endogenă (prin diseminare hematogenă, pe cale limfatică de la alte focare viscerale sau prin contiguitate de la focare genitale). Factori exogeni (alimentari, igienici) și factori endogeni (pubertate, sarcină) intervin favorizant, prin reducerea rezistenței organismului.

Anatomie patologică. Din acest punct de vedere se descriu două forme: forma uscată (ulcero-cazeoasă sau fibro-adezivă) și forma exsudativă. Seroasa peritoneală prezintă numeroși tuberculi mici (cît gămălia de ac). În formele uscate peritoneul acoperit cu fibrină este aspru, neregulat și devine ușor acolabil, iar epiploonul, mult îngroșat, poate alcătui o adevărată masă tumorală. Exsudatul este de obicei serocitrin, mai rar hemoragic, excepțional purulent.

Simptomatologie. În cadrul acesteia, întîlnim semne comune (febră, dureri abdominale) și semne proprii fiecăreia dintre cele două forme (uscată și exsudativă): creșterea de volum a abdomenului în forma exsudativă, sensibilitate, aderențe palpabile, tumoare epiploică și frecături peritoneale în forma uscată. Deoarece stenozele apar tardiv, motilitatea intestinală este mult timp conservată.

Examene paraclinice — Diagnostic. Paracenteza exploratoare elucidează diagnosticul în forma exsudativă: lichidul este sero-citrin sau sero-hemoragic, cu o concentrație proteică mai mare de 3,5 % și cu un număr de peste 250 de leucocite/mm³; predomină limfocitele. Inocularea lichidului de ascită la cobai sau culturile sînt frecvent negative (în aproape 50 % din cazuri). Hemograma pune în evidență leucocitoză discretă. În majoritatea cazurilor viteza de sedimentare a hematiilor este accelerată.

Uneori însă, precizarea diagnosticului nu poate fi făcută decât prin biopsie peritoneală sau laparoscopie, care permite vizualizarea granulațiilor pe peritoneu.

Diagnosticul diferențial se face cu ascita cirotică, chistul ovarian și cu peritonitele acute. Este important însă să avem în vedere faptul că ciroza hepatică cu ascită se poate complica

în unele cazuri cu peritonita bacilară, fapt ce face ca diferențierea să fie greu de făcut.

Tratamentul peritonitei tuberculoase este cel al unei tuberculoze acute care afectează seroasele (vezi capitolul respectiv), începându-se cu tuberculostatice majore, după schema clasică, ca medicație de atac, și continuând cura de consolidare până la 1 an.

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL ABDOMENULUI ACUT

Abdomenul acut este consecința evoluției a numeroase afecțiuni și reprezintă un sindrom caracterizat prin *semne locale* și *semne generale*. Semnele locale sînt alcătuite din durere de mare intensitate, contractură musculară și hiperestezie. Semnele generale cuprind tahicardia, febra, greața, vărsăturile și unele semne paraclinice, dintre care se detașează creșterea numărului de leucocite. Fiind una dintre situațiile cele mai dramatice, impune de cele mai multe ori intervenția chirurgicală de urgență.

Această definiție — deși imperfectă pentru o noțiune pe care o folosim atît de des — implică, din necesități de expunere, separarea așa-zisului „abdomen acut chirurgical” (care necesită intervenția chirurgicală de urgență) de „abdomenul acut medical” (la care o asemenea intervenție nu este indicată). Între aceste două situații există o a treia, în care, deși de cele mai multe ori se impune actul operator, acesta poate fi amînat.

Diagnosticul pozitiv trebuie să precizeze existența acestui sindrom și să stabilească, pe cît posibil, cauza lui. Numărul mare de afecțiuni capabile de a realiza un tablou clinic similar creează

dificultăți mari atît pentru diagnosticul pozitiv, cît și pentru cel diferențial.

CRITERIILE GENERALE DE DIAGNOSTIC ÎN ABDOMENUL ACUT ȘI DIFERENȚIEREA LUI DE STĂRILE CARE ÎL POT SIMULA

Examinarea bolnavului cu abdomen acut necesită o anamneză atentă și amănunțită și un examen obiectiv complet și riguros. Anamneza, examenul obiectiv și datele de laborator (inclusiv examenul radiologic) sînt cele trei aspecte pe care se bazează elaborarea corectă a diagnosticului.

Anamneza bolnavului cu abdomen acut are unele particularități și necesită adaptări la situațiile variate pe care le prezintă fiecare caz în parte. De cele mai multe ori bolnavul poate răspunde la întrebări; în alte cazuri însă, din cauza stării de șoc sau a unor mari dureri, străduințele medicului pot fi zădărnice de necooperarea bolnavului. În cazurile severe, anturajul bolnavului oferă date de anamneză de mare utilitate.

Vîrstă — Sex. Diagnosticul pozitiv și cel diferențial pot fi orientate de vîrsta bolnavului. În primele decade predomină apendicita acută. Inflamația diverticulului Meckel, invaginația, limfadenita mezenterică, peritonita primară a copiilor, pneumonia, anemia cu celule „în semn de tras la țintă” („sickle-cell anemia”), porfiria, iar în decadele mai înaintate neoplasmele (care perforează sau produc obstrucție), herniile (care se încarcerează), diverticulitele, tulburările vasculare (infarcte intestino-mezenterice, anevrisme abdominale, embolia bifurcației aortice), pancreatitele acute, colecistitele acute. În ceea ce privește sexul, ulcerul perforat și infarctul miocardic acut sînt mai frecvente la bărbați, iar litiaza biliară predomină la femei.

Antecedentele patologice care au importanță pentru diagnosticul pozitiv și diferențial, constau în: a) anamneză de ulcer (care sugerează eventualitatea unei perforații); b) colici biliare în antecedente (posibilitatea unei colecistite acute litiazice sau a unei pancreatite acute); c) intervenții chirurgicale pe abdomen (eventualitatea unei ocluzii consecutive aderențelor); d) traumatisme abdominale, chiar minore (sugerează ruptura de viscer, mai ales de splină, fără a exista o corelație cu intensitatea traumatismului ori cu leziunea parietală); e) diabet zaharat (diagnostic diferențial cu pseudoabdomenul acut din acidocetoză); f) pancreatită (risc de recidive); g) afecțiuni ginecologice recente (eventualitatea unei pelvipertonite); h) relația durerii cu ciclul menstrual (posibilă ruptură de folicul ori corp galben); i) suferințe cardiovasculare (un nou infarct miocardic acut, infarct intestino-mezenteric).

Factori precipitanți. Debutul fenomenelor poate fi uneori corelat cu un traumatism (ruptură viscerală, hemoragie internă, hemoragie retroperitoneală), cu o masă copioasă, bogată în

grăsimi și alcool (pancreatită acută, colecistită acută, infarct miocardic acut, accident vascular abdominal). Existența unei infecții respiratorii acute în antecedentele imediate sugerează pneumonia, pleurezia, limfadenita mezenterică, iar la copii peritonita pneumococică.

Simptomatologie. *Durerea abdominală* este simptomul principal și are mare importanță analiza debutului și a evoluției sale în timp.

Debutul brusc al durerii este propriu perforației și ischemiei, sugerînd: ulcer gastroduodenal perforat, sarcină extrauterină ruptă, volvulus intestinal, tromboză mezenterică, torsiunea pediculului unui chist de ovar; mai rar, pancreatită acută. Debutul gradat al durerii (durerea ajunge în cîteva ore la maximum) se întîlnește în obstrucția tranzitului și inflamația acută a pereților viscerelor (obstrucție intestinală, apendicită acută, colecistită acută). Atacurile anterioare de durere trebuie să fie detaliate: debut, periodicitate, severitate schimbată și manifestări asociate. Extinderea sau modificarea localizării durerii sînt deosebit de importante. Acestea pot fi determinate de extinderea procesului inflamator, de aderența unui organ inflammat la peretele abdominal sau de pătrunderea lichidului gastro-enteric în peritoneu.

Intensitatea durerii poate varia în funcție de reactivitatea fiecărui bolnav. Durerea este de regulă mai intensă în iritația peritoneală. Există și boli medicale (infarctul miocardic acut, criza gastrică tabetică, porfiria) și medico-chirurgicale (pancreatita acută) în care durerea este tot atît de violentă. Termenii cu care bolnavul își descrie durerea au mai puțină importanță.

Iritația peritoneală face ca durerea să fie *constantă*. Organele cavitare (colecist, apendice, intestin) produc du-

rerii de tip *colicativ*. Tot durere colicativă produce și obstrucția ureterală.

Tabloul durerii abdominale este evolutiv. Modificarea lui poate ajuta uneori diagnosticul (brusca intensificare a durerii în momentul perforației unui viscer). Schimbarea caracterului clinic poate genera uneori erori diagnostice, ca în cazul apariției unei gangrene viscerale (în apendicita acută, obstrucția intestinală, colecistita acută, torsiunea de viscer, infarctul intestinal etc.), când durerea poate diminua sau, mai rar, poate înceta. Unii autori amintesc de durerea „pleuretică”, când respirația o intensifică net (prin interesarea diafragmului sau când diafragmul apropie organul inflammat de peritoneu, ca în colecistita acută).

Sediul inițial al durerii poate servi pentru localizarea leziunii (ulcerul gastroduodenal perforat, colecistita acută, apendicita acută), deoarece localizarea inițială a durerii (cu apărare, contracură) indică o inflamație într-o anumită zonă a peritoneului parietal. Uneori, durerea iriază ori se extinde, în funcție de dezvoltarea unei peritonite generalizate. Durerea este mai difuză în ocluzia intestinală, infarctul intestino-mezenteric sau când nu există afectare peritoneală. Iradierea durerii poate servi de asemenea diagnosticului: durerea inițial epigastrică, iradiată apoi în fosa iliacă dreaptă, sugerează apendicita acută; durerea iradiată în umăr este elocventă pentru perforația unui ulcer gastroduodenal (în absența unei afecțiuni toracice sau a diafragmului).

Vărsătura are o valoare diagnostică mai mică. Toate bolile care produc abdomen acut sau îl pot simula sînt adesea însoțite de vărsături. Acestea apar prin iritarea peritoneului, prin reflex vagal sau prin stază. Vărsăturile precoce asociate durerii abdominale severe indică frecvent o apendicită acută sau un ulcer perforat; când după instalarea durerii trece mai mult timp pînă la apariția vărsăturilor și acestea

se instalează odată cu agravarea stării generale, diagnosticul probabil este de ocluzie intestinală sau ileus paralytic. Strangularea face excepție, deoarece în mod reflex, vărsăturile apar precoce.

Vărsăturile intense, chinuitoare, incoercibile, pledează pentru ocluzia intestinală înaltă; poate fi luată în discuție și o criză gastrică tabetică. În general, vărsăturile sînt frecvente în stenoza pilorică sau ocluzia intestinului superior. Dimpotrivă, vărsăturile din ocluzia intestinului inferior sînt mai rare și de obicei au caracter fecaloid. Prezența sau absența bilei în vărsături merită să fie consemnată, întrucît poate ajuta la precizarea locului obstrucției. De subliniat că aproape totdeauna durerea precede vărsăturile în apendicită și multe alte boli inflamatorii acute ale intestinului distal.

Diareea este rară într-o peritonită. Prezența ei sugerează boli medicale și/sau chirurgicale inflamatorii ale intestinului subțire și ale colonului.

Constipația instalată brusc poate însemna un grad variabil de obstrucție a colonului distal datorită neoplasmului.

Frisoanele și febra. Abdomenul acut de cele mai multe ori nu debutează cu frison. Prezența acestuia pledează mai ales pentru pneumonie, infecție urinară, septicemie, tromboză mezenterică sau embolie. De asemenea, în majoritatea cazurilor febra nu apare de la început în abdomenul acut chirurgical și nu este foarte mare. O excepție importantă o fac formele gangrenoase (apendicita acută gangrenoasă, colecistita acută gangrenoasă), care pot debuta cu frison solemn și evolua cu hiperpirexie.

Examenul obiectiv. Semnele abdomenului acut sînt totdeauna prezente cînd s-a instalat peritonita, dar nu vor fi întîlnite în totalitate și împreună în

bolile care intră în discuția diagnosticului diferențial.

Uneori, tabloul este foarte dramatic, cu *stare de șoc* sau semne de șoc iminent, cum se întâlnește în: perforație, peritonită, pancreatita acută, ocluzia intestinală etc.

Fiziopatologic, aceasta se explică prin hipovolemie, deshidratare, toxemie. În septicemiile cu *Esch. coli*, tahicardia este moderată, iar la vîrstnici germenii gram-negativi pot determina o stare de șoc, cu frecvență cardiacă normală și extremități calde. Coleperitoneul este înșelător prin bradicardia cu care se poate însoți.

Date de mare importanță oferă observarea atentă a bolnavului în timpul examinării. Faciesul acestuia poate fi modificat tranzitoriu de durerea produsă de o undă peristaltică în ocluzia intestinală. În volvulus și în colică, anxietatea poate fi importantă. Dimpotrivă, în peritonitele generalizate bolnavul este apatic. Paloarea accentuată a feței sugerează o hemoragie importantă. Faciesul supt și gura uscată le întâlnim la bolnavii foarte deshidratați, după vărsături prelungite, diaree etc. Tipul de respirație are de asemenea importanță pentru diagnostic. Bolnavii cu abdomen acut au respirația superficială și folosesc musculatura toracică, pentru a nu solicita diafragma și mușchii abdominali. Tahipneea constituie un indiciu de suferință intratoracică.

Atitudinea bolnavului este imobilă în peritonita recent instalată și sindromul de ischemie intestinală, pe cînd în colici, bolnavul este anxios, într-o stare de agitație motorie. Cîteodată el ia anumite poziții prin care încearcă să-și micșoreze durerile: flexia coapselor pe abdomen cînd este culcat, poziția ghemuit cînd nu poate să se așeze la orizontală etc.

Examenul abdomenului. Durerea greu de localizat prin palpare sugerează afectarea peritoneului visceral, iar cea

bine localizată — interesarea și a peritoneului parietal.

Contractura peretelui abdominal este un semn de importanță majoră și trebuie diferențiată de o hipertonie a musculaturii sau de o apărare musculară apărută în dreptul viscerului inflammat și în absența peritonitei (care cedează la palpare mai îndelungată și mai insistentă).

În peritonită abdomenul este contractat, rigid — „de lemn” —, *fără mișcări respiratorii*. Contractura poate fi localizată (peritonite limitate sau la debut), dar mai ales generalizată. Pelvipertonita nu produce contractură sau aceasta este discretă și limitată la hipogastru. Excepțional, contractura poate fi prezentă în afara peritonitei (traumatisme ale coloanei vertebrale, criză gastrică tabetică). Contractura poate lipsi în peritonitele care apar la vîrstnici, debilitați și la psiho-pați.

Spre deosebire de contractura din peritonită, în ocluziile intestinale examenul surprinde fie *meteorism* generalizat, fie doar *distensia* uneia sau mai multor anse intestinale.

Zgomotele intestinale. Absența peristalticii („liniștea abdominală”) este un semn important de peritonită, ischemie sau strangulare. Excepțional, „liniștea abdominală” apare și în alte situații (la 2—3 zile după o intervenție chirurgicală pe abdomen). Tulburarea de motilitate este determinată atît reflex, cît și toxic. În unele situații putem auzi zgomote intestinale hiperactive („în salve”), ca în obstrucția intestinală. Limitarea lor la anumite zone poate îngădui, uneori, localizarea obstrucției.

Sensibilitatea la palpare și apărarea musculară vor fi căutate totdeauna. Se va începe cu cercetarea zonelor de hiperestezie cutanată (zonele Head), apărută prin reflex viscero-senzitiv în unele cazuri (apendicită acută, colecistită acută,

pancreatită acută etc.). Apoi se palpează, cu blindețe, întreg abdomenul, pentru a se descoperi sensibilitatea dureroasă în zona afectată. Apoi, în aceeași regiune, se palpează profund: se declanșează astfel reflexul de apărare musculară, ori de câte ori peritoneul vine în contact cu viscerul inflammat.

Sensibilitatea dureroasă la decomprimare (după palparea profundă a zonei inflamate, ridicarea bruscă a mâinii produce o durere violentă) este un semn de iritație a peritoneului visceral, dar poate fi determinată și de o ansă intestinală foarte dilatată. Se recomandă să nu facem acest test niciodată la începutul examenului; în caz de peritonită durerea poate fi atât de puternică, încât nu mai permite o corectă apreciere a celorlalte date furnizate de examinarea clinică. Aceeași semnificație o are și „semnul clopoțelului” (degetele ciocănesc ușor suprafața abdomenului, în timp ce bolnavul face inspirații profunde), care produce durere în zona peritoneului visceral inflammat.

Deși pînă acum accentul a fost pus pe examenul local al abdomenului, se impune efectuarea unui examen obiectiv complet. O atenție specială trebuie acordată examinării plămînilor și mișcării diafragmului, pentru că pneumonia de lob inferior, pleurezia și alte boli intratoracice pot simula un abdomen acut.

Tactul rectal este obligatoriu, astfel putîndu-se decela sensibilitatea sau chiar o formațiune tumorală în fundul de sac de partea dreaptă — în apendicită (apendice jos-situat) sau în cel din partea stîngă — în diverticulita sigmoidiană; de asemenea, tactul rectal permite diagnosticul inflamațiilor organelor din pelvis. Manevra Valsalva sau efortul de tuse în timpul tactului rectal produc dureri ori de câte ori există o inflamație a peritoneului.

Tactul vaginal este indispensabil în suferințele ginecologice acute (pelviperitonite, piosalpînx). Uneori, poate fi de ajutor în formularea diagnosticului unei inflamații apendiculare sau sigmoidiene.

Alte examene clinice. Se vor urmări descoperirea unor formațiuni vizibile sau palpabile (ansă intestinală dilatată, colecist destins, hernie inghinală sau femurală), eventuala existență a lichidului în cavitatea peritoneală, prezența sau absența pneumoperitoneului (dispare matitatea hepatică la percucie).

Pulsul trebuie căutat la ambele membre inferioare, pentru a se decela o embolie la bifurcația aortei sau un anevrism disecant de aortă.

Examenul neurologic este obligatoriu, atunci cînd intră în discuție o criză gastrică tabetică.

Paracenteza abdominală este utilă mai ales în cazul unui diagnostic îndoielnic, ca de exemplu în hemoperitoneu și în pancreatita acută. După o ruptură traumatică de viscer (mai frecvent de splină), după ruptura de anevrism, în sarcina extrauterină ruptă sau într-o sîngerare intraperitoneală postoperatorie apare, uneori, hemoperitoneu și la puncția exploratoare se va extrage sînge (nemodificat sau lacat).

În pancreatita acută lichidul peritoneal este serofibrinos, serosanguinolent (forma edematoasă) sau brun-sanguinolent (forma hemoragică), foarte bogat în leucocite neutrofile, hematii și amilază (în concentrație mai mare decît în ser). Menționăm însă că amilaza poate fi crescută (dar în proporție mai mică) și în lichidul peritoneal în cadrul altor afecțiuni (obstrucție intestinală, tromboză mezenterică, ulcer gastroduodenal perforat).

Într-o ocluzie intestinală paracenteza abdominală este mai rar pozitivă,

lichidul este serosanguinolent sau roșu-brun, bogat în hematii și mai sărac în leucocite; în stadiile inițiale, lichidul peritoneal este steril, iar germenii vor fi decelați doar tardiv.

Peritonita purulentă, secundară unei perforații (apendiculare, diverticulare sau tardiv după ulcer perforat), are semne clinice clare, astfel încât puncția peritoneală nu este decât rareori necesară. Se extrage un lichid galben-purulent, uneori cu miros fecaloid, bogat în leucocite neutrofile și germeni (*Esch. coli*, stafilococi, streptococi). În caz de coleperitoneu, prin puncție se obține bilă.

În bolile medicale care simulează abdomenul acut puncția exploratoare peritoneală nu este necesară și este negativă.

Examine de laborator. În diagnosticul pozitiv și diferențial al abdomenului acut sînt necesare investigații de laborator simple și rapide. Ele pot oferi o orientare generală, clinica fiind elementul hotărîtor.

Folosirea judicioasă a examenelor de laborator înlesnește confirmarea unui diagnostic clinic sau orientează către un diagnostic mai precis într-o situație confuză. Deseori bolnavii care trebuie operați de urgență au tulburări metabolice secundare obstrucției, hemoragiei sau altor condiții de urgență. Uneori, sînt în vîrstă și pot avea boli asociate cardiovasculare sau renale. Determinarea ureei sanguine, glicemiei și electrocardiograma sînt utile pentru evaluarea riscului operator și descoperirea unor boli coexistente care trebuie tratate concomitent.

Examenele de laborator trebuie individualizate în raport cu diagnosticul clinic. Ele pot include explorări multiple, cum sînt amilazele serică și urinară, timpul de protrombină și transaminazele serice. Explorările prea numeroase și prea ample pot să consume

uneori un timp prețios, ceea ce face ca decizia de intervenție să fie amînată în detrimentul bolnavului.

Hemoleucograma. Hematocritul crește în hipervolemia cu hemoconcentrație și scade în sîngerările intraabdominale. Descoperirea anemiei are importanță, fiindcă unele urgențe abdominale sînt însoțite de hemoragie (ulcere perforate, pancreatita acută hemoragică, sarcina extrauterină ruptă, apoplexia abdominală etc.).

Leucocitoza este frecventă în abdomenul acut chirurgical, dar nu este foarte mare; valori peste 20 000/mm³ fac mai probabilă o boală nechirurgicală (pneumonie, acidocetoză diabetică, infarct intestino-mezenteric, colică saturnină etc.). Formula leucocitară are valoare diagnostică mică, dar eozinofilia poate sugera o stare alergică sau o ruptură de chist hidatic. Pentru saturnism are valoare prezența hematiilor cu granulații bazofile.

Examenul urinei. Au importanță glicozuria și mai ales corpii cetonici (acidocetoză diabetică). Hematuria și piuria sugerează o suferință a aparatului urinar, dar pot apărea și prin interesarea ureterului aflat în contact cu un apendice sau cu un diverticul inflammat. De mare importanță este cercetarea pigmentilor biliari (suferință colecistică sau hepatică) și a porfirinelor.

Examenul scaunului. Prezența sîngelui pledează pentru obstrucție intestinală; o melenă — pentru volvulus, invaginație, ocluzie vasculară mezenterică sau leziuni obstructive de natură inflamatorie sau neoplazică.

Determinarea enzimelor pancreatice. Dozarea amilazelor în ser este mai simplă decât cea a lipazei; creșterea concentrației acesteia din urmă este ceva mai tardivă. De certă importanță diagnostică pentru pancreatită sînt valorile care depășesc de

5 ori normalul, deoarece cifre mai puțin crescute putem întâlni și în obstrucții intestinale, perforații cu peritonită, uremie, precum și după administrări de opiacee. După creșterea amilazei în ser apar valori anormale ale acestei enzime și în urină.

Alte examene de laborator. Hiperglicemia confirmă diabetul zaharat. Determinarea ureei și a electroliților stabilește gradul de deshidratare, poate pune în evidență o insuficiență renală și o eventuală iritație uremică a peritoneului.

Electrocardiograma este aceea care poate exclude infarctul miocardic acut, dar anomalii mai mult sau mai puțin importante ale traseului electrocardiografic pot apărea și în pancreatita acută, șoc, diselectrolitemii etc. De aceea, electrocardiogramele trebuie repetate și interpretate în corelație cu celelalte semne clinice și de laborator.

Examenul radiologic are adesea un rol foarte important pentru recunoașterea unui abdomen acut.

Examenul radiologic al toracelui trebuie să excludă afecțiuni ca pneumonia (mai frecventă), pneumotoraxul spontan, mediastinita (mai rare) și poate depista anomalii ale cordului, vaselor mari și, mai ales, ale diafragmului.

Examenul radiologic al abdomenului este de preferat să fie făcut în ortostatism. Când nu este posibil, se va alege decubitul lateral stîng, care permite evidențierea pneumoperitoneului între ficat și peretele abdominal.

Pneumoperitoneul are mare valoare diagnostică. Este prezent în 75% din ulcerele perforate în marea cavitate. Alteori, este determinat de perforații apendiculare, intestinale (postocluzive sau postnecrotice), neoplazice, post-traumatice (ale stomacului) sau de rupturi ale megacolonului, de diverticuli (din duoden, intestinul subțire sau

colon), de chisturi intestinale etc. Exceptional, cauza unui pneumoperitoneu poate rămîne necunoscută. Poate fi sugerat, uneori, de o bulă de aer a stomacului (de dimensiuni exagerate) sau, de un meteorism pronunțat al unghiului hepatic ori splenic (sus-situat). Radiografii în mai multe poziții elucidează în asemenea situații sediul acumulării de aer.

Abcesul (subfrenic, hepatic) se exprimă radiologic ca o cavitate rotundă, bine circumscrisă, frecvent cu nivel de lichid (nivel hidro-aeric), nemodificată de poziție.

Distensia intestinală. Examenul radiologic permite diagnosticul obstrucției intestinului subțire sau a colonului. Una sau mai multe anse intestinale sînt destinse de gaz și/sau lichid; apar astfel niveluri hidro-aerice. Aceste semne radiologice pot lipsi însă în ocluzia intestinală înaltă. Dacă există revărsat peritoneal (peritonită) sau dacă pereții intestinului sînt îngroșați (prin inflamație puternică), apar spații libere, vizibile între ansele destinse. Când lichidul este foarte abundent și există mai puțin aer, diagnosticul de obstrucție poate fi dificil. Niveluri hidro-aerice apar rar în absența obstrucției (după administrarea unui purgativ foarte energetic, după o clismă înaltă cu prea multă apă).

Alte semne radiologice pot fi determinate de țesuturile moi: apar calcifieri în unele viscere (rinichi, ureter, colecist, pancreas, vase), sau deplasări ale viscerelor prin compresiunea exercitată de tumori, chisturi, abcese sau alte organe aflate în vecinătate.

În peritonite se șterge *umbra psoasului*, ca și în cazul abceselor sau al hemoragiilor retroperitoneale. Ascita fără peritonită este dificil de recunoscut radiologic doar după diferențele de claritate a desenului psoasului pe două radiografii în poziții diferite (clino-statism și ortostatism).

DIAGNOSTICUL POZITIV ȘI DIFERENȚIAL AL BOLILOR CARE PRODUC ABDOMENUL ACUT SAU ÎL SIMULEAZĂ

După opinia lui Rhoads bolile care produc un abdomen acut chirurgical sau pot intra în discuția diagnosticului diferențial se grupează astfel:

I. *Boli intraabdominale care necesită intervenția chirurgicală de urgență.*

II. *Boli intraabdominale, care, deși simulează abdomenul acut, nu constituie urgențe chirurgicale.*

III. *Boli extraabdominale care simulează un abdomen acut chirurgical, dar care sînt afecțiuni pur medicale.*

Bolile din ultimele două categorii nu au tabloul complet al abdomenului acut chirurgical. Dificultatea provine din faptul că, uneori, nici afecțiunile din primul grup nu se manifestă tipic. Unele simptome sau semne importante pot lipsi: durerea poate să nu fie prezentă la 20—35% din cazurile de abdomen acut apărut la bolnavii psihici; contractura abdominală poate fi discretă sau absentă la vîrstnicii debilitați.

I. BOLI INTRAABDOMINALE CARE NECESITĂ INTERVENȚIA CHIRURGICALĂ DE URGENȚĂ

Dintre afecțiunile pe care le vom discuta, primele patru, alături de ocluzia arterei mezenterice, reprezintă cauzele cele mai frecvente ale abdomenului acut chirurgical.

1. **Apendicita acută** necesită intervenția chirurgicală înainte de a apărea o peritonită. Uneori, debutul se traduce prin jenă epigastrică și se pune diagnosticul de „indigestie”; durerea în punctele caracteristice poate lipsi la început. Alteori, poate fi exacerbată o constipație preexistentă.

Cîteodată debutul este colicativ și însoțit de diaree (diagnostic de „gastroenterită acută”), cu anorexie, greață și vărsături.

În ambele situații durerea se deplasează ulterior (în cîteva ore) în fosa iliacă dreaptă (punctul MacBurney). Apar febră, leucocitoză, iar în formele gangrenoase — frison solemn. Perforația intensifică de cele mai multe ori durerea, iar febra poate diminua. În unele cazuri, odată cu instalarea peritonitei, durerea spontană poate fi mai puțin pronunțată, dar la palpare este extrem de vie. Peritonita poate fi generalizată sau se formează un abces periapendicular. În cea de-a doua eventualitate se poate palpa o formațiune sensibilă în fosa iliacă dreaptă. Cum cecul și apendicele au o mare mobilitate, tabloul poate fi uneori atipic (pînă la 60% din cazuri), cu durere în sedii neobișnuite. De aici, confuzii posibile cu colecistita acută, ulcerul duodenal, pielonefrita dreaptă (apendice *retrocecal*), enterita regională, abcesul psoasului, litiaza ureterală, artrita sau artroza coxofemurală (apendice *profund*), suferința vezicală sau genitală (apendice *pelvian*).

La bătrîni, apendicita acută ridică de asemenea probleme delicate de diagnostic, deoarece tabloul poate fi atipic, cu semne generale, dar fără durere spontană. Numai la examenul obiectiv se constată durere în fosa iliacă dreaptă.

2. **Ocluzia intestinală acută** determină un abdomen acut clar exprimat, mai ales cînd se supraadaugă o strangulare vasculară și/sau o perforație. În cursul evoluției lor însă, orice formă de ocluzie intestinală poate să declanșeze un abdomen acut. Instalarea ocluziei poate fi uneori destul de rapidă. După o colică intestinală puternică, apar vărsături și suprimarea tranzitului. Între sediul ocluziei (înalț sau jos) și precocitatea apariției vărsăturilor există un raport direct proporțional. În stadiile finale vărsăturile pot fi fecaloide.

În cazul obstrucțiilor peristaltica este foarte violentă și adeseori vizi-

bilă. La început zgomotele intestinale frecvente se pot auzi „în salve“, coincidând cu durerile colicative. În ileusul paralytic însă peristaltica încetează, zgomotele intestinale dispar sau sînt foarte slabe și rare. Și aici „liniștea intestinală“ are valoare pentru diagnosticul peritonitei.

Ocluziile intestinale se grupează în:

a) *Ocluzii dinamice, funcționale (ileusul paralytic)*.

b) *Ocluzii mecanice sau obstrucții propriu-zise prin: compresiune extrinsecă, afecțiuni intramurale, corpi străini*.

c) *Ocluzii prin strangulare intestinală*.

a) *Ileusul paralytic* poate fi postoperator sau posttraumatic, peritonitic, poate surveni în unele boli infecțioase generale (postpneumonic), poate fi determinat de boli intestinale grave (febra tifoidă), de tulburări hidro-electrolitice (hipokaliemie), de uremie, prin reflexe declanșate de unele afecțiuni (pancreatita acută, infarctul miocardic acut), de colici renale; de asemenea poate fi manifestarea precoce, dar mai des tardivă, a strangulării intestinale; uneori, apare iatrogen după: anticolinergice, ganglioblocante, anticoagulante.

b) *Obstrucția mecanică* este produsă prin:

Compresiune extrinsecă, realizată de aderențe sau bride fibroase (congenitale, inflamatorii, posttraumatice, neoplazice etc.).

Afecțiuni intramurale, care pot fi de natură inflamatorie: enterita regională (boala Crohn), tuberculoza intestinală, actinomicoză etc.; altele sînt de natură neoplazică: limfoame, carcinoame, carcinoid etc.; mai rar sînt congenitale (atrezie, duplicație). O situație specială o ocupă aganglioneza care poate determina un segment anti-peristaltic și care intră în cadrul afec-

țiunilor intramurale, dar se manifestă destul de frecvent ca un ileus paralytic ori este cauză de invaginație.

Corpi străini (tumori polipoide, calculi biliari, schibale, viermi intestinali etc.), care determină uneori obturația lumenului.

c) *Strangularea* apare ca urmare a încarcerării unor hernii interne sau externe, a volvulusului, a invaginației.

Pentru orientarea diagnostică sînt utile unele constatări statistice. Cauza cea mai frecventă de obstrucție a intestinului subțire o reprezintă aderențele, mai ales la indivizi cu intervenții chirurgicale în antecedente. În cazul colonului și mai ales la vîrstnici, pe primele locuri stau neoplasmele; de asemenea, la vîrstnici trebuie bănuită strangularea intestinală, mai ales prin hernii; la tineri trebuie suspectate volvulusul (în general nu este frecvent) sau invaginația.

Foarte importantă este diferențierea între obstrucția mecanică și ileusul paralytic. Ea se bazează, clasic, pe auscultația abdominală, care descoperă o peristaltică vie în prima eventualitate și zgomote foarte discrete și cu frecvență mică, în cea de-a doua. De asemenea, are importanță recunoașterea circumstanțelor în care apare ileusul paralytic.

3. *Perforația ulcerului gastroduodenal* este o cauză frecventă de abdomen acut. Predomină la bărbați (de 5 — 10 ori mai rară la femei) și în ulcerele situate pe fața anterioară a stomacului și duodenului. Poate fi semn de debut, dar mai des, în acest caz, abdomenul acut este precedat de tabloul clinic cunoscut al ulcerului.

Sediul durerii este doar inițial epigastrio. Ulterior, ea iradiază repede în întreg abdomenul. Starea gravă în care se află bolnavul evoluează către șoc. Respirațiile sînt superficiale. Abdomenul, contractat și rigid („de lemn“), nu participă la mișcările respiratorii.

Bolnavul este imobil. Pneumoperitoneul, diagnosticat clinic (dispariția matității hepatice) și radiologic, este un semn de mare importanță pentru diagnostic.

Diagnosticul diferențial al perforației ulcerului se face de obicei cu: infarctul miocardic acut, colica renală sau biliară (de mare intensitate), pneumonia (bazală), pancreatita acută, apendicita acută perforată, anevrismul disecant al aortei, tromboza mezenterică, sarcina tubară ruptă, obstrucția intestinală acută, criza gastrică tabetică; de asemenea, cu ulcerul gastroduodenal acut însoțit de spasm de antru gastric.

4. **Colecistita acută** determină durere în hipocondrul drept. Aceasta se intensifică progresiv și iradiază în umărul drept (mai ales în litiaza de cistic). Crizele severe se însoțesc de greață, vărsături, febră și sînt urmate de icter (24—48 de ore). Sînt prezente semnele iritației peritoneale, uneori chiar ileusul paraliptic moderat (radiologic, se constată o ansă jejunală destinsă de gaze — „ansa-santinelă”).

Perforația localizată va duce la un abces, cea liberă la coleperitoneu, peritonită biliară. Cînd perforația este determinată de o gangrenă colecistică, poate fi precedată de un frison solemn sau coincide cu acesta. Fistulele biliointestinale pot duce la ileus biliar sau la obstrucția lumenului prin calculii pătrunși în intestin.

Un obstacol pe calea biliară principală, consecutiv unei colecistite acute sau produs de o altă cauză, determină uneori coledocită și angiocolită, ce reprezintă indicații pentru o intervenție chirurgicală de urgență.

Peritonita biliară apare în imensa majoritate a cazurilor prin colecistită acută. Exceptional poate fi determinată de o puncție-biopsie hepatică efectuată la un bolnav cu icter mecanic sau poate apărea prin ruperea unui abces colangitic, situat sub-

capsular în ficat. Colecistul gangrenos poate îngădui trecerea bilei în peritoneu, chiar fără perforație. Bila în cantitate mică, atît timp cît este sterilă, poate fi relativ bine suportată de peritoneu. Se infectează însă rapid și apar tulburări metabolice severe, cu șoc endotoxinic. În asemenea cazuri, leucocitoza poate fi uneori tardivă.

5. **Diverticulita acută**, urmată de perforație, este mai frecvent situată în colonul sigmoid. Debutul poate fi brutal, în plină sănătate aparentă, survenind la un bolnav care de multă vreme este diagnosticat ca suferind de colopatie funcțională. De cele mai multe ori perforația este minimă (microperforație), mai rar fiind vorba de o inflamație acută a mucoasei. Durerea are sediul maxim în fosa iliacă stîngă. Tabloul clinic se completează cu constipație, greață, vărsături și febră. Prin asemănare, diverticulita acută a colonului sigmoid mai este denumită și „apendicită acută stîngă”. Diverticulita acută poate retroceda spontan sau poate perfora, ducînd fie la peritonită generalizată, fie la un abces pericolic.

6. **Ocluzia arterei mezenterice.** Diagnosticul precoce este dificil și poate fi sugerat de condiții emboligene sau trombotice în marea circulație. În anamneză se poate descoperi, uneori, existența unor suferințe intestinale de tip vascular, intensificate de cele mai multe ori, cu puțin timp înainte, de instalarea ocluziei. Cîteodată există de mai multă vreme un sindrom discret de malabsorbție, apărut pe fond aterosclerotic. Durerea este foarte puternică, la început sub formă de crampă difuză, însoțită de greață și vărsături. Uneori este precedată de o scurtă perioadă de diaree, care poate fi sanguinolentă. Semnele obiective distonează față de intensitatea durerii, deoarece contractura abdominală lipsește. Dimpotrivă, abdomenul se me-

teorizează și apare ileusul. În ambele cazuri se poate palpa o ansă intestinală, destinsă de fluid și comparată de autorii francezi cu un cîrnat („boudin”). În stadiile avansate, diagnosticul diferențial cu ocluzia intestinală severă de natură mecanică, însoțită de strangulare vasculară și de peritonită, este foarte dificil, dacă nu chiar imposibil.

7. **Infarctul intestinal venos** se instalează mai lent, fără tulburare hemodinamică majoră la debut, mai ales fără șoc. Este însoțit adesea de diaree sanguinolentă de mai lungă durată. De cele mai multe ori tabloul dominant este acela al ileusului paralic.

8. **Embolia bifurcației aortice** determină durere violentă în abdomenul inferior și în membrele inferioare, care devin brusc ischemice. Este necesară o intervenție chirurgicală promptă pentru a se încerca dezobstrucția.

9. **Ruptura anevrismului disecant al aortei abdominale.** Prelungirea duratei de viață a populației a crescut numărul cazurilor la care survine acest accident. În anamneză se descoperă uneori că bolnavul cunoaște de mult existența unei tumori abdominale pulsatile, iar pe radiografii se poate vedea eventual calcifierea acestei formațiuni tumorale. Disecția anevrismului de aortă și mai ales ruptura anevrismului produc dureri sfîșietoare, șocante, dar contractura abdominală de cele mai multe ori lipsește. Mișcările intestinale sînt și ele păstrate. Aceasta se explică prin aceea că ruptura este de obicei retroperitoneală. Dealtfel, și sediul durerii este maxim în regiunea lombosacrată. Cînd ruptura anevrismului evoluează, se extinde și peritoneal, cu moartea rapidă a bolnavului în stare de șoc. Diagnosticul poate fi ajutat de apariția echimozelor în abdomenul inferior și în perineu, de dispariția reflexelor osteotendinoase profunde, uni- sau bilateral, iar

radiologic de estomparea umbrei psoasului.

10. **Ruptura anevrismului arterei splenice** este rară. Înainte de accident, acest anevrism este de cele mai multe ori asimptomatic. Se poate traduce, uneori, printr-o tumoare pulsatilă și un suflu sistolic în hipocondrul stîng. Cînd se produce ruptura, durerea epigastrică și în hipocondrul stîng este violentă, cu șoc și contractură abdominală.

Extrem de rare sînt anevrismele *arterei hepatice și celiace*, care produc mai ales fenomene de compresiune. Firește, cînd se rup, pot simula, extrem de rar, abdomenul acut.

11. **Torsiunea chistului ovarian** produce durere puternică în abdomenul inferior și în coloana lombo-sacrată. Irritația peritoneală se accentuează pe măsura întîrzierii intervenției. Diagnosticul se confirmă la examenul prin tact vaginal.

12. **Torsiunea fibromului uterin**, ca și a altor tumori ale aparatului genital feminin are un tablou asemănător.

13. Se mai pot **torsiona**, ducînd la fenomene acute și, ulterior, prin necroză, la peritonită: **diverticuli** (de intestin subțire și de colon), **epiploonul**.

14. **Ruptura sarcinii extrauterine** este cea mai frecventă afecțiune acută a aparatului genital feminin care poate determina un „abdomen acut inferior”. Diagnosticul va fi sugerat de întîrzierea perioadei menstruale, de sîngerări genitale anormale (intermitente sau continue), durere în abdomenul inferior precedînd ruptura, urmînd apoi o durere de mare violență și șocantă, însoțită de hemoragie intra-peritoneală, severă în momentul rupturii. La tactul vaginal sarcina ectopică poate fi de cele mai multe ori diagnosticată.

15. **Ruptura foliculului și a chistului folicular sîngerînd.** În prima eventualitate durerea apare întotdeauna

una intermenstrual („*Mittelschmerz*“). Sîngerarea este de regulă modestă, ca și semnele de iritație peritoneală. În cazul chistului sîngerînd, hemoragia intraperitoneală poate fi severă.

16. Ruptura corpului galben determină mai frecvent hemoperitoneu decît precedenta. Debutul este de regulă brusc, în a 18-a — 24-a zi a ciclului menstrual. Sediul durerii este în abdomenul inferior. Apar semne de iritație peritoneală, uneori șoc.

17. Ruptura unui chist de ovar are un tablou clinic foarte asemănător sarcinii ectopice rupte.

II. BOLI INTRAABDOMINALE CARE SIMULEAZĂ ABDOMENUL ACUT, FĂRĂ A FI URGENȚE CHIRURGICALE

În această categorie sînt incluse de obicei: 1) pancreatita acută; 2) gastrita acută; 3) hepatita acută; 4) perihepatita gonococică; 5) inflamațiile pelviene acute; 6) ovulația dureroasă; 7) peritonita reumatismală; 8) peritonita primară a copiilor; 9) poliserozita recidivantă, sau febra mediteraneană recurentă, sau peritonita paroxistică, sau peritonita periodică; 10) hemoragia retroperitoneală; 11) enterita regională acută; 12) limfadenita mezenterică; 13) crizele de alergii abdominală; 14) abcesul subfrenic; 15) peritonita tuberculoasă.

1. Pancreatita acută trebuie prompt diagnosticată. Deși nu necesită intervenție chirurgicală (excepție fac cazurile care duc la peritonită și supurație), trebuie diferențiată de bolile chirurgicale cu care se aseamănă: ulcerul gastroduodenal perforat și ocluzia vasculară mezenterică. În anamneza recentă există adesea o ingestie remarcabilă de alcool. Frecvent există o suferință biliară de lungă durată. Crește semnificativ (de peste 5 ori) enzimele pancreatice în ser (mai ușor este de determinat amilaza). Trebuie excluse alte situații care produc o

asemenea anomalie (uremia, parotidita, administrarea de opiacee, peritonita, obstrucția intestinală, infarctul miocardic acut, embolia pulmonară, porfirie).

Simptomele pot fi în unele cazuri foarte severe, cu stare de șoc; alteori sînt foarte discrete: durere epigastrică de intensitate variată, profundă, constantă, iradiată „în bară”, posterior și toracic. Examenul obiectiv contrastează cu intensitatea durerii, deoarece lipsește contractura. Tabloul poate fi completat de greață, vărsături, ileus paralytic și, uneori icter. Tardiv, cîteodată, apare o echimoză periombilicală.

În trecutul relativ apropiat, pancreatita acută era aproape exclusiv o boală chirurgicală. Rare erau cazurile în care nu se intervenea de urgență. Această atitudine stabila în caz de dubiu diagnosticul și preciza, în același timp, forma anatomo-clinică de pancreatită. În prezent această afecțiune se tratează mai ales medical. Chirurgul nu se ocupă decît de complicațiile survenite. Am considerat util să subliniem acestea, pentru că pancreatita este o afecțiune severă, cu probleme diagnostice și terapeutice grele atît pentru internist, cît și pentru chirurg. Din acest punct de vedere se diferențiază de celelalte boli intraabdominale care simulează abdomenul acut și nu sînt urgențe chirurgicale.

2. Gastrita acută. Gastritele acute postalcoolice care pot simula un abdomen acut sînt totdeauna asociate cu o pancreatită acută. Dovadă este creșterea enzimelor serice. Excepție fac gastritele acute postcaustice.

3. Hepatita acută foarte rar sugerează abdomenul acut (prin durerea intensă și puternică, spontană și la palparea hipocondrului drept). Diagnosticul diferențial se face, în primul rînd, cu colecistita acută. Absența iritației peritoneale, splenomegalia, une-

le investigații de laborator (număr normal sau scăzut de leucocite, alterarea testelor funcționale zise „hepatice“) sînt argumente pentru diagnosticul de hepatită.

4. **Perihepatita gonococică** este rară în prezent, datorită antibioterapiei. Simulează colecistita acută și excepțional abdomenul acut de altă origine. Cînd din greșeală s-a intervenit chirurgical, în jurul ficatului s-au găsit benzi fibroase peritoneale, care uneori produc frecături la auscultație, în timpul mișcărilor respiratorii. Perihepatita gonococică este de obicei precedată de o pelvipерitonită. În funcție de intensitatea inflamației apar și semnele generale (leucocitoză, febră).

5. **Inflamațiile pelviene acute** (la femei). Salpingita acută și pelvipерitonita se manifestă frecvent cu ocazia menstruației. Fenomenele pot fi destul de zgomotoase. Pe prim plan stau semnele inflamației acute: febră, frisoane, durere intensă în hipogastriu.

Diagnosticul este sugerat de existența unei secreții vaginale purulente, de disurie și confirmat de examenul genital; se poate descoperi chiar piosalpinx. Intervenția chirurgicală de urgență nu este indicată decît în cazul rupturii piosalpinxului.

6. **Ovulația dureroasă** prin ruptura foliculului a fost amintită anterior și nu produce întotdeauna hemoperitoneu.

7. **Peritonita reumatismală** — complicație rară a reumatismului articular acut — este greu de diagnosticat. Durerea abdominală este intensă, nelocalizată, mobilă, însoțită de moderată contractură musculară, febră și leucocitoză. Diferențierea de o apendicită acută sau altă boală chirurgicală nu este ușoară; asemenea afecțiuni pot apărea și în cursul evoluției unui reumatism. În peritonita reumatis-

mală nu trebuie intervenit chirurgical.

8. **Peritonita primară** apare la copii, mai des la fetițe (cale de pătrundere genitală?). În etiologie pe prim plan se situează pneumococul urmînd, în ordine, streptococul hemolitic.

Diagnosticul este sugerat de o afecțiune respiratorie acută în anamneza recentă. Durerea abdominală severă apare cu febră și diaree (moderată). În abdomenul inferior se palpează o masă greu delimitabilă, pseudotumorală. La paracenteză se poate extrage o mică cantitate de puroi, permițînd izolarea și testarea sensibilității la antibiotice a germenilor. Cînd puroiul este în cantitate mică, puncția poate fi albă. Boala se vindecă prin antibioterapie. Incertitudinea diagnostică determină frecvent intervenția chirurgicală.

9. **Poliserozita familială recidivantă, sau febra mediteraneană recurentă, sau peritonita paroxistică, sau peritonita periodică** este de asemenea o boală rară, întîlnită la locuitorii din bazinul răsăritean al Mediteranei. Unii o consideră ca fiind urmarea unei anomalii genetice, alții îi atribuie o patogenie alergică, autoimună sau parazitară. În afara peritoneului pot fi interesate și alte seroase. În criză apar exsudate sterile, în mică cantitate, bogate în neutrofile, care dispar fără a lăsa sechele. Debutază în copilărie sau tinerețe, iar evoluția cunoaște episoade care se repetă la intervale neregulate (zile, săptămîni, luni). Durerile violente imobilizează bolnavul, care uneori își reține și respirația (mai ales cînd este interesată și pleura). Durerea este adesea localizată, însoțită de contractură musculară și precedată de febră. La următoarele recidive, sediul durerii abdominale este modificat. I se spune peritonită benignă, fiindcă nu pune viața în pericol, dar este chinuitoare prin repetarea episoadelor dureroase. Prin-

le investigații de laborator (număr normal sau scăzut de leucocite, alterarea testelor funcționale zise „hepatice“) sînt argumente pentru diagnosticul de hepatită.

4. **Perihepatita gonococică** este rară în prezent, datorită antibioterapiei. Simulează colecistita acută și excepțional abdomenul acut de altă origine. Cînd din greșeală s-a intervenit chirurgical, în jurul ficatului s-au găsit benzi fibroase peritoneale, care uneori produc frecături la auscultație, în timpul mișcărilor respiratorii. Perihepatita gonococică este de obicei precedată de o pelviperitonită. În funcție de intensitatea inflamației apar și semnele generale (leucocitoză, febră).

5. **Inflamațiile pelviene acute** (la femei). Salpingita acută și pelviperitonita se manifestă frecvent cu ocazia menstruației. Fenomenele pot fi destul de zgomotoase. Pe prim plan stau semnele inflamației acute: febră, frisoane, durere intensă în hipogastriu.

Diagnosticul este sugerat de existența unei secreții vaginale purulente, de disurie și confirmat de examenul genital; se poate descoperi chiar piosalpinx. Intervenția chirurgicală de urgență nu este indicată decît în cazul rupturii piosalpinxului.

6. **Ovulația dureroasă** prin ruptura foliculului a fost amintită anterior și nu produce întotdeauna hemoperitoneu.

7. **Peritonita reumatismală** — complicație rară a reumatismului articular acut — este greu de diagnosticat. Durerea abdominală este intensă, nelocalizată, mobilă, însoțită de moderată contractură musculară, febră și leucocitoză. Diferențierea de o apendicită acută sau altă boală chirurgicală nu este ușoară; asemenea afecțiuni pot apărea și în cursul evoluției unui reumatism. În peritonita reumatis-

mală nu trebuie intervenit chirurgical.

8. **Peritonita primară** apare la copii, mai des la fete (cale de pătrundere genitală?). În etiologie pe prim plan se situează pneumococul urmînd, în ordine, streptococul hemolitic.

Diagnosticul este sugerat de o afecțiune respiratorie acută în anamneza recentă. Durerea abdominală severă apare cu febră și diaree (moderată). În abdomenul inferior se palpează o masă greu delimitabilă, pseudotumorală. La paracenteză se poate extrage o mică cantitate de puroi, permițînd izolarea și testarea sensibilității la antibiotice a germenilor. Cînd puroiul este în cantitate mică, puncția poate fi albă. Boala se vindecă prin antibioterapie. Incertitudinea diagnostică determină frecvent intervenția chirurgicală.

9. **Poliserozita familială recidivantă, sau febra mediteraneană recurentă, sau peritonita paroxistică, sau peritonita periodică** este de asemenea o boală rară, întîlnită la locuitorii din bazinul răsăritean al Mediteranei. Unii o consideră ca fiind urmarea unei anomalii genetice, alții îi atribuie o patogenie alergică, autoimună sau parazitară. În afara peritoneului pot fi interesate și alte seroase. În criză apar exsudate sterile, în mică cantitate, bogate în neutrofile, care dispar fără a lăsa sechele. Debutază în copilărie sau tinerețe, iar evoluția cunoaște episoade care se repetă la intervale neregulate (zile, săptămîni, luni). Durerile violente imobilizează bolnavul, care uneori își reține și respirația (mai ales cînd este interesată și pleura). Durerea este adesea localizată, însoțită de contractură musculară și precedată de febră. La următoarele recidive, sediul durerii abdominale este modificat. I se spune peritonită benignă, fiindcă nu pune viața în pericol, dar este chinuitoare prin repetarea episoadelor dureroase. Prin-

tre complicații a fost citată amiloidoza (splenomegalie, hepatomegalie cu icter discret, albuminurie).

10. Hemoragia retroperitoneală apare după traumatisme, uneori chiar mici, dacă bolnavul este sub terapie anticoagulantă sau este hemofilic. Durerea este foarte intensă, se asociază ileus și, de obicei, se pune diagnosticul de perforație sau hemoragie intraperitoneală. Pentru diagnosticul de hemoragie retroperitoneală pledează: sediul posterior al durerii și apariția echimozelor în flancuri și în spate.

Hemoragia retroperitoneală prin ruptura anevrismului aortei a fost prezentată mai sus.

11. Enterita regională acută sugerează, uneori, apendicita acută și adesea — din această cauză — se și intervine chirurgical.

12. Limfadenita mezenterică sugerează o inflamație a viscerelor abdominale, deoarece evoluează cu febră, stare generală alterată, diaree, dar fără leucocitoză. Și aici diagnosticul diferențial se face, în primul rând, cu apendicita acută.

13. Crizele de alergie abdominală par rare și acest diagnostic trebuie formulat cu extremă prudență la persoane alergice, cu dureri abdominale intense și contractură abdominală. În absența unor simptome certe de alergie, diagnosticul este foarte puțin probabil. Dacă administrarea subcutanată de adrenalină nu îndepărtează prompt simptomele și contractura, trebuie să se intervină chirurgical.

14. Abcesul subfrenic poate fi intraperitoneal (anterior sau posterior) sau extraperitoneal, în urma unei peritonite care se localizează. Alteori apare pe cale hematogenă, limfatică sau prin extindere de la ficat, rinichi sau splină. Mai frecvent situat la dreapta, abcesul subfrenic este precedat de cele mai multe ori de perforația stomacului sau duodenului, colecistită acută perforată, de apen-

dicită acută sau un abces hepatic. Există semnele unei infecții generale (febră, leucocitoză, transpirații), care sugerează abcesul conform vechiului adagiu: „puroi undeva, puroi nicăieri, puroi sub diafragm“! Radiologic, se constată ascensiunea diafragmului, eventual prezența de lichid, uneori și de aer. Puncția confirmă diagnosticul. Abcesul subfrenic are semne minime de iritație peritoneală (de cele mai multe ori produse de afecțiunea cauzală). Abcesul subfrenic nu este o urgență chirurgicală. Frecvent, pentru evacuarea puroiului este necesară intervenția.

15. Peritonita tuberculoasă foarte rar debutează dramatic: durere intensă, greu localizabilă, febră, stare generală alterată, ileus paralic moderat. Apariția va fi urmată frecvent de ascită. Alteori, peritonita tuberculoasă evoluează în forma fibroadezivă sau ulceroasă.

III. BOLI EXTRAABDOMINALE CARE POT SIMULA UN ABDOMEN ACUT CHIRURGICAL

În acest grup, Rhoads introduce diferite boli medicale, cardiovasculare și toracice. Ele au anumite semne subiective, dar și semne obiective, care se aseamănă uneori cu cele ale abdomenului acut. Niciodată însă nu se manifestă cu contractură abdominală adevărată, nici cu „liniște abdominală“ (semnele majore ale abdomenului acut chirurgical).

Boli ale aparatului cardiovascular. Dintre acestea, au importanță pentru diagnosticul diferențial cu abdomenul acut chirurgical: 1) infarctul miocardic acut; 2) leziunile embolice (mezenterice, pulmonare, splenice și renale); 3) pericardita acută; 4) congestia (staza) hepatică; 5) poliarterita nodoasă.

1. Infarctul miocardic acut. Diagnosticul diferențial cu abdomenul acut chirurgical este obliga-

toriu cînd durerea are sediul epigastric (infarctele diafragmatice). Mai ales la debut, prezența șocului și absența unor modificări electrocardiografice caracteristice (unda Q de necroză apare abia la 24—48 de ore de la debut), sînt motive de eroare. Diagnosticul de infarct miocardic va fi bănuît la bolnavii cu semne anterioare de cardiopatie ischemică și factori de risc coronarian. Nu trebuie uitat că în infarct nu există contractură abdominală, dar este prezent riscul erorii inverse, deoarece șocul, tulburările electrolitice și durerea majoră a abdomenului acut pot determina modificări ischemice și chiar lezionale pe traseul ecg. În special pancreatita acută se însoțește de asemenea anomalii, iar în această afecțiune nu există nici contractură abdominală. Riscuri maxime de eroare diagnostică apar în situații complexe, în care o dramă abdominală (pancreatică sau vasculară) se asociază cu un infarct miocardic acut. Frecvența crescîndă a cardiopatiei ischemice obligă efectuarea unuia sau mai multor trasee electrocardiografice, înainte de a se lua o hotărîre chirurgicală.

2. *Emboliile* pornesc din atriul stîng în stenoza mitrală (mai ales cu fibrilație atrială), dintr-un trombul mural al unei endocardite trombotice în infarctul miocardic acut, din vegetațiile unei endocardite bacteriene subacute etc. Tabloul clinic se poate asemăna cu un abdomen acut. De altfel, obstrucția arterială mezenterică a fost discutată la abdomenul acut chirurgical.

Infarctul arterial renal se traduce prin durere bruscă, foarte intensă, în loja renală și în hemiabdomenul superior, cu iradiere hemitoracică și mai ales descendentă. După 24—48 de ore apar febră, leucocitoză, albuminurie și, la 50% din cazuri, hematurie moderată. Urografic, se constată nefuncționalitatea totală sau parțială a

rinichiului. Arteriografia poate confirma embolia.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut și cu *infarctul venos renal*. Durerea apare treptat și se intensifică odată cu creșterea de volum a rinichiului. Iradiază anterior și în jos.

Tabloul clinic este adesea dramatic, mai ales că infarctul venos complică frecvent stările septice (tromboflebita membrelor inferioare sau a venelor pelviene, infecții puerperale, pielonefrita acută, pneumonia). Hematuria este constantă și mult mai intensă ca în forma precedentă.

Infarctul splenic. Durerea apare în loja splenică și la baza hemitoracelui stîng; diafragma este frecvent afectat. Palparea splinei este dureroasă și determină, uneori, apărare musculară în hipocondrul stîng. Sînt prezente semnele comune tuturor infarctelor: febră, leucocitoză, accelerarea vitezei de sedimentare a hematiiilor, hiperfibrinogenemie. Auscultația poate decela frecături în hipocondrul stîng, la 48—72 de ore de la instalarea durerii.

În cazul acestor embolii viscerale abdomenul acut poate fi luat în considerare datorită șocului la debut, intensității durerii abdominale și apărării musculare. Uneori, afectarea diafragmatică împiedică participarea abdomenului la mișcările respiratorii.

În *emboliile pulmonare* diagnosticul diferențial cu abdomenul acut se face doar excepțional, cînd durerea din epigastru și hipocondrul drept (staza hepatică bruscă) nu este corect interpretată.

3. *Pericardita acută*, la debut — mai ales forma idiopatică —, prezintă șoc, care împreună cu durerea abdominală (prin stază hepatică) și greață, sugerează abdomenul acut. Absența semnelor obiective (contractura) și prezența clinică, electrocardiografică și radiologică a caracterelor de pericardită sînt hotărîtoare.

4. *Staza hepatică* instalată brusc poate fi dureroasă. Asocierea cu greață și tulburările circulatorii poate sugera uneori șocul din abdomenul acut. Examenul corect pune în evidență hepatomegalia și refluxul hepatojugular, infirmând contractura abdominală.

5. *Poliarterita nodosă* (PAN) poate determina dureri abdominale violente, însoțite de un grad mai mult sau mai puțin pronunțat de ileus paralytic și, uneori, chiar de diaree sanguinolentă. Aceste fenomene sînt produse de leziuni ale arterelor mici și mijlocii ale tractului gastro-intestinal (de tip necrotic și/sau inflamator). Durerea, deși intensă, nu este bine localizată și nu se însoțește de contractură. Fenomenele abdominale pot fi de durată relativ scurtă.

Această afecțiune este una dintre cele mai rare boli de collagen, interesînd cu predilecție sexul masculin.

Diagnosticul este sugerat de polimorfismul unei afecțiuni febrile, care interesează multiple viscere și sisteme: cord, rinichi (cu hipertensiune arterială), plămîni (cu fenomene de insuficiență respiratorie și chiar crize de astm), ficat, sistem nervos central, articulații, organe de simț (mai ales ochii). Apar erupții cutanate și, subcutanat, noduli palpabili (de unde și denumirea). Poate fi prezentă hiperleucocitoza cu eozinofilie.

Diagnosticul diferențial cu infarctul intestinal nu este totdeauna ușor, mai ales cînd celelalte fenomene sistemice sînt mai estompate sau insuficient luate în seamă.

Boli ale aparatelor respirator și digestiv. În cadrul subiectului abordat, prezintă importanță: 1) pneumonia (mai ales la copii); 2) infarctul pulmonar; 3) pneumotoraxul spontan; 4) pleurita și pleurezia diafragmatică; 5) mediastinita acută; 6) ruptura de esofag; 7) hernia diafragmatică (strangulată).

Diagnosticul diferențial impune examenul radiologic la toți bolnavii, înaintea intervenției chirurgicale pentru un abdomen acut.

1. *Pneumonia*. Pneumonia bazală cu afectarea diafragmatică produce durere abdominală, mai ales la copii. De mare importanță diagnostică sînt debutul cu frison solemn, dispneea, infecția respiratorie acută în antecedente și apariția (la 24—48 de ore) a semnelor de condensare. Leucocitoza înregistrează valori mai mari și febra este mai crescută decît în abdomenul acut. Abdomenul este destins și mobil cu respirația.

2. *Infarctul pulmonar* apărut postembolic și situat bazal se manifestă prin durere violentă în jumătatea superioară a abdomenului. Poate debuta cu șoc. Existența unei boli emboligene, instalarea bruscă a dispneei, a cianozei, anxietatea, modificările ritmului cardiac, insuficiența cordului drept au valoare diagnostică. Majoritatea infarctelor pulmonare care produc durere abdominală sînt mari și vizibile radiologic.

3. *Pneumotoraxul spontan* se manifestă de regulă prin durere toracică sau retrosternală. Cînd se însoțește de șoc, greață, vărsături și insuficiență cardiacă acută (ori de cîte ori presiunea intrapleurală este mare — pneumotorax cu supapă), poate evolua cu durere abdominală violentă în etajul superior și instalarea rapidă a stazei hepatice. În absența unui examen clinic complet și radiologic există riscul confuziei cu abdomenul acut (ulcer gastroduodenal perforat).

4. *Pleurita și pleurezia diafragmatică* intră în discuția diagnosticului diferențial pentru motivele arătate la pneumonia bazală. Au importanță pentru elucidare: iradierea „în semicentură” a durerii, semnele iritației frenice, examenul obiectiv, și mai ales, cel radiologic.

5. *Mediastinita acută*, consecutivă de cele mai multe ori unei rupturi de esofag, evoluează cu fenomene care sugerează doar excepțional abdomenul acut (numai când leziunea esofagiană este jos-situată). Durerea este retrosternală, severă, dar domină tabloul infecțios foarte sever. Iradierea durerii în epigastru, însoțită de apărare musculară, poate pune probleme de diagnostic diferențial.

6. *Perforația esofagului*. În diagnosticul diferențial al abdomenului acut intră și perforația esofagului inferior, care în realitate este destul de rară. Tabloul clinic este dramatic, cu durere de intensitate extremă în epigastru, în regiunea retroxifoidiană, iradiind în întregul torace inferior, mai ales de partea stângă. Mai apar: dispnee, prostrație, stare de șoc, emfizem mediastinal și mediastinită acută, iar în final, septicemie. Tabloul clinic poate sugera câteodată perforația ulcerului gastroduodenal, dar absența contracturii permite eliminarea acestei supoziții.

7. *Hernia diafragmatică strangulată* sugerează abdomenul acut, mai ales încarcerarea supra-diafragmatică a stomacului. Tabloul este dramatic și se instalează brutal, cu durere intensă, asemănătoare celei din ulcerul gastroduodenal perforat. Excluderea acestuia din urmă se bazează pe absența clinică și, mai ales, radiologică a pneumoperitoneului și prin descoperirea herniei hiatale la examenul radiologic.

Alte boli medicale. Din acest grup, următoarele afecțiuni se pretează la diagnostic diferențial cu abdomenul acut: 1) acidocetoza diabetică; 2) colica renală; 3) tabesul dorsal; 4) porfiria; 5) anemia cu hematii falci-forme („*sickle-cell anemia*”); 6) sindromul Henoch-Schönlein; 7) saturnismul acut; 8) insuficiența suprarenală acută; 9) uremia; 10) hiperlipemia.

1. *Acidocetoza diabetică*. Fenomene care simulează abdomenul acut se întâlnesc mai ales la diabeticii tineri. Ele nu pot fi corelate nici cu severitatea anterioară a diabetului, nici cu durata evoluției lui și nu presupun preexistența unei boli digestive. În tabloul clinic găsim: greață, vărsături, durere abdominală spontană și la palpare, mai ales în abdomenul superior; adesea, febră și hiperleucocitoză.

Anamneza (poliurie, polifagie, polidipsie), respirația Kussmaul, semnele de deshidratare și absența unei contracturi abdominale obligă la confirmarea—prin determinarea glicemiei, glicozuriei și a corpurilor cetonică — a diabetului decompensat (în acidoză).

Diagnosticul poate fi dificil când diabetul debutează printr-un tablou clinic abdominal. Există însă și posibilitatea unui abdomen acut adevărat la diabetici, care trebuie recunoscut, pentru a nu se întârzia intervenția chirurgicală.

2. *Colica renală* merită a fi menționată în mod special. Cazurile tipice nu ridică în general probleme de diagnostic diferențial: durerea colicativă este caracteristică, iradierea ei descendentă este evocatoare, tulburările de micțiune și mai ales hematuria (macro- sau microscopică) confirmă diagnosticul. Uneori, se impune diagnosticul diferențial cu apendicita acută. Așa se întâmplă în cazurile când durerea maximă, spontană și la palpare, se află în fosa iliacă dreaptă. Există și eventualitatea inversă, când un apendice inflammat acut este sus-situat și sugerează o pielonefrită acută. Alteori, într-o colică ureterală atipică ca iradiere și fără semne urinare clar exprimate, tabloul clinic este dominat de semnele unui ileus paralițic. În această situație se poate pune diagnosticul de ocluzie intestinală. Urmărirea continuă a bolnavului și evoluția simptomelor reprezintă

cel mai bun mijloc de tranșare a dilemei diagnostice.

3. *Tabesul dorsal* este rar și de aceea erorile de diagnostic nu sînt frecvente. Totuși ele pot apărea atunci cînd semnele abdominale (durere violentă, mai ales în jumătatea superioară a abdomenului), însoțite de vărsături incoercibile (cîteva zile) și de o puternică stare de agitație, precedă celelalte semne neurologice, sugerînd un eventual ulcer perforat. Durerea nu are însă un caracter transfixiant și este relativ greu de localizat. În plus, nu există imobilitatea caracteristică a peritonitului, nici „liniștea abdominală” a peristalticii, iar contractura abdominală lipsește. Dar și în tabesul dorsal trebuie evitată eroarea de a se considera drept manifestare neurologice un adevărat ulcer care a perforat.

4. *Porfiriea acută intermitentă* se traduce prin crize abdominale dureroase, mai des localizate în anumite porțiuni ale abdomenului (frecvent periombilical), declanșate adesea de unele droguri (barbiturice) sau de ingestia de alcool. Intensitatea durerii, greața, vărsăturile și constipația rebelă impun diagnosticul diferențial cu ocluzia intestinală. Pentru porfirie pledează discordanța dintre intensitatea suferințelor subiective și datele examenului obiectiv al abdomenului, care permite o apăsare profundă, fără durere. Bolnavul cu porfirie este labil psihic, uneori cu elemente nevrotice bogate; alteori pot apărea fenomene nevritice periferice, iar urina devine — după cîteva ore sau după acidifiere — roșie-neagră (ca vinul de Porto). Determinările de acid delta-amino-levulinic, porfobilinogen, uroporfirină tip Waldenström și de coproporfirină III certifică diagnosticul.

5. *Anemia drepanocitară cu hematii falciforme* („*sickle-cell anemia*”) simulează uneori abdomenul acut într-atît, încît

determină cîteodată chiar intervenția chirurgicală. Boala este însă excepțională la noi în țară și apare aproape exclusiv la persoane originare din Africa. Durerile abdominale sînt foarte intense, bruște, însoțite de greață, vărsături, uneori diaree și chiar stare de șoc. La palpare se constată sensibilitate foarte vie, uneori contractură. De mare importanță pentru diagnostic este cunoașterea existenței datînd de mai multă vreme a anemiei, ca și faptul că afecțiunea este mai frecventă la indivizi de tip longilin, cu craniu „în turn” și adesea cu ulcere varicoase. Criza abdominală poate fi precedată de convulsii (de tip jacksonian), frison, febră, dureri musculare, osoase și poate fi urmată de icter. Durerile abdominale sînt consecința obstruării vaselor mici de către hematiile anormale, agregate.

6. *Sindromul Henoch-Schönlein*. Odată cu purpura apar un edem visceral și un discret exsudat în seroase (inclusiv în cavitatea peritoneală). De aici, dureri abdominale, constipație, vărsături, diaree (uneori sanguinolentă). Cînd din greșală s-a făcut laparotomia, s-a găsit o discretă extravazare sanguină peritoneală și un fluid serosanguinolent în pereții intestinali.

7. *Saturnismul acut* produce, uneori, dureri abdominale violente, constipație rebelă și hiperleucocitoză. La palparea abdomenului durerea nu este localizată și nu există semne de iritație peritoneală. Din punct de vedere diagnostic au importanță datele anamnestice (posibila intoxicație cu plumb), prezența lizereiului gingival, a punctelor bazofile în hematii și, mai ales, determinarea plumbemiei și plumburiei.

8. *Insuficiența suprarenaliană acută* intră uneori în discuția diagnosticului diferențial prin constipația atonă, urmată de diaree, vărsături, deshidratare și insuficiență

circulatorie acută — fenomene apărute la un bolnav astenic, cu hipotonie musculară și pigmentare melanică. Numai un examen superficial poate confunda însă abdomenul excavat al bolnavului cu insuficiență suprarenaliană cu o apărare musculară.

9. *Uremia* poate irita peritoneul, producând durere puternică (spontană și la palpare) și, uneori, un grad de apărare musculară reflexă. Se adaugă greața, vărsături, diaree, uneori interpretate ca fiind datorate unei peritonite. Reechilibrarea hidro-electrolitică — eventual epurarea extrarenală — determină dispariția destul de promptă a fenomenelor și împiedică o laparotomie agravantă.

10. *Hiperlipemia* este rară și — în mod cu totul excepțional — prin obstrucții vasculare poate produce dureri abdominale intense (spontan și la palpare), greață, vărsături, contractură musculară (ca în „*sickle-cell anemia*”), febră și leucocitoză. Prezența hiperlipemiei, a xantomatozei și a hepatomegaliei (uneori și a splenomegaliei) clarifică diagnosticul.

Fenomene asemănătoare se întâlnesc și în *macroglobulinemia Waldenström*.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Bockus H. și colab. — Gastroenterology, W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1976.
Bucur Gh. — Patologia veziculei și căilor

biliare, Edit. medicală, București, 1977.
Buligescu I. — Hepatitele cronice, Edit. medicală, București, 1976.
Fodor O. — Boala ulceroasă, Edit. Acad. R.S.R., București, 1968.
Galea Gh. — Ciroza hepatică, Edit. medicală, București, 1973.
Gavriliu D. — Patologia esofagului, Edit. medicală, București, 1974.
Gheorghescu B., Rebedea D. — Intestinul subțire — fiziopatologie, clinică, tratament, Edit. medicală, București, 1975.
Gülzow M. — Gastroenterologie, Gustav Fischer, Iena, 1974.
Kronl și colab. — Fat and Malabsorbtion Syndrome, Akademiei Kiado, Praga, 1971.
Nicolaescu T. — Hepatopatiile cronice, Edit. Acad. R.S.R., București, 1969.
Nitzulescu V., Gherman I. — Bolile parazitare. Colecția „Cum tratăm”, Edit. medicală, 1973.
Oproiu Al. — Erori de diagnostic în gastroenterologie, Edit. medicală, București, 1971.
Pană I., Vlădăreanu M. — Radiologia stomacului și duodenului, Edit. medicală, București, 1975.
Păun L. — Insuficiența hepatică acută, Edit. medicală, București, 1975.
Scherlock Sheila — Diseases of the Liver, Blackwell Scientific, Publ., Oxford, 1965.
Schiff L. — Bolile ficatului, Edit. medicală, București, 1966.
Schleisinger W. A., Ford J. S. — Gastrointestinal Diseases, W. B. Saunders & Co., Philadelphia, 1973.
Spiro H. — Clinical Gastroenterology — MacMillan Co., New York, 1977.
Stanciu C. — Gastroenterologie practică, Edit. Junimea, Iași, 1976.
Tareev E. M. — Uspehi ghepatologhii, M. Z. LSSR, Riga, 1973.
Tareev E. M. și colab. — Epidemiceskii gepatit, Meditina, Moscova, 1970.
Theuer D. — Leber und Gallenwegserkrankungen, Gustav Fischer, Jena, 1972.

DIABETUL ZAHARAT

BOLI DE NUTRIȚIE ȘI METABOLISM

DIABETUL ZAHARAT

Diabetul zaharat este o boală de metabolism cu evoluție cronică, determinată genetic sau cîștigată, caracterizată prin perturbarea metabolismului glucidic, însoțită sau urmată de perturbarea metabolismelor lipidic, proteidic și mineral și care se datorește insuficienței absolute sau relative de insulină eficientă în organism.

Cuvîntul „diabet” provine din limba greacă („*diabetes*”) și înseamnă „a curge prin”, „trecere”, „pasaj”, „tranzit”.

Tabloul clinic major — și anume *tridada simptomatică polidipsie + poliurie + polifagie* care definea clasic diabetul zaharat — este întîlnit destul de rar și mai ales la tineri (30—35% din cazuri). În cele mai multe cazuri debutul clinic al diabetului (în special diabetul de maturitate) este insidios sau atipic, astfel încît boala ajunge la deplina sa manifestare abia după ani de evoluție tăcută, fapt care duce adesea la instalarea unor complicații degenerative ireversibile. Aceste considerații sînt valabile pentru diabetul zaharat primar, și nu pentru cel secundar, determinat de unele boli endocrine (hipersuprarenalism, hiperpituitarism, hipertiroidism etc.), de anihila-

larea funcțională chirurgicală, traumatică sau tumorală a țesutului pancreatic insular sau de tratamentul cu steroizi sau tiazide. Aceste ultime forme de diabet zaharat sînt de altfel mult prea rare pentru a putea constitui o problemă cu caracter social, așa cum este cazul diabetului zaharat primar.

Diabetul zaharat este considerat ca fiind una dintre bolile cu răspîndire în masă ce ridică deosebite probleme cu caracter social, pentru următoarele motive:

a) Este o boală cronică nevindecabilă, în unele cazuri avînd caracter ereditar (35—45%).

b) Morbiditatea diabetului este în continuă creștere datorită: prelungirii mediei de viață a acestor bolnavi — odată cu descoperirea și aplicarea insulinei —, depistării precoce (în stadiul infraclinik) prin metode de *screening* aplicabile la grupe largi de populație, dispensarizării și îngrijirii prin servicii de specialitate a cazurilor depistate.

c) Evoluția clinică a bolii îmbracă astăzi un alt aspect: mortalitatea prin comă diabetică (83% în epoca preinsulinică, 1—2% în 1972) tinde să de-

vină un accident datorat, în mare parte, indisciplinei bolnavului. În schimb, complicațiile degenerative cronice, în special micro- și macroangiopatia diabetică, au devenit cauza principală de mortalitate prin diabet zaharat (0% înainte de descoperirea insulinei, peste 73% în epoca contemporană). Astfel, retinopatia se întâlnește la bolnavii cu diabet zaharat de 25 de ori mai frecvent decât la indivizii care nu sînt afectați de această boală; arteriopatia membrelor inferioare cu gangrenă este de 5 ori mai frecventă, iar cardiopatia ischemică, de 2 ori.

d) Aspectul social al bolii diabetice este subliniat și de faptul că boala survine la vîrste relativ tinere (cea mai mare frecvență este întâlnită între 40 și 60 de ani, perioadă de mare eficiență din punctul de vedere al activității fizice și psihice), obligă pe bolnav la internări frecvente în spital (în medie 30—45 de zile anual), reprezentînd un efort financiar mare atît pentru societate, cît și pentru bolnav și adesea impune pensionarea, cu scoaterea din viața socială, la vîrste relativ tinere.

Morbiditatea prin diabet zaharat este în continuă ascensiune. Dacă la sfîrșitul secolului trecut diabetul cu simptomatologie clinic evidentă se menționa cu o frecvență de 0,1% din populație în S.U.A. și Europa, dacă în anul 1947 diabetul zaharat ajunsese în S.U.A. la 0,52%, astăzi el depășește, în aceeași țară, 5%. Datele statistice confirmă în întreaga lume o situație asemănătoare.

În România dacă procentul de bolnavi diabetici era de 0,2 în 1942 și de 0,3 în anul 1947, el ajunge în anul 1962 la 1,2. Cercetări recente efectuate de Mincu și colab. apreciază morbiditatea în mediul urban la 3,7 — 4,4%, în mediul rural de 1,44 — 2,2%, iar în întreaga țară la 3,1%.

Frecvența sporită a diabetului zaharat ține, pe de o parte, de îmbunătă-

țirea mijloacelor de asistență medicală și de depistarea activă a bolii, iar pe de altă parte, de creșterea reală a incidenței acestei afecțiuni, semnalată după cum se vede pe tot globul.

În raport cu factorul vîrstă, diabetul zaharat a fost găsit de noi mai puțin frecvent la vîrstele tinere (0,65% între 25 și 30 de ani) comparativ cu vîrstele înaintate. Astfel, între 41 și 45 de ani frecvența diabetului zaharat este de 3,80%, între 55 și 60 de ani de 7,30%, iar între 61 și 65 de ani ajunge la 8,1%.

Vîrstele frecvent atinse sînt situate între 40 și 60 de ani — tocmai perioada de maximă eficiență fizică și psihică din viața unui om. Sexul mai frecvent atins — cel puțin în țara noastră — este cel masculin.

Etiologia diabetului este complexă, uneori bola fiind rezultatul interacțiunii mai multor factori, iar în unele cazuri, al unor factori imposibil de determinat. Enumerăm o parte dintre factorii cei mai importanți:

Alimentația. Mulți autori au discutat rolul pe care l-ar avea în geneza diabetului o alimentație bogată în glucide rafinate (zaharuri, dulciuri concentrate). Faptul însă că în țări în care consumul de zaharoză este mult crescut (Cuba, Japonia, Anglia, Australia etc.) diabetul nu este mai frecvent decât în altele cu consum de zaharoză mai scăzut (țările nordice, România etc.) arată că, deși acest factor are un rol important, nu este singurul.

Noi considerăm mai important factorul supraalimentație, indiferent de natura alimentelor, factor ce se găsește și la originea obezității. Astfel, peste 85% dintre diabeticii bărbați și peste 95% dintre femeile diabetice dispensarizați în prezent la Centrul de nutriție și boli metabolice din București au fost în trecut sau suferă în prezent de obezitate. Acest fapt de

observație este semnalat și de alți autori.

Profesiunea și mediul. Clasic, se considera că profesiunile cele mai frecvent afectate de diabet,

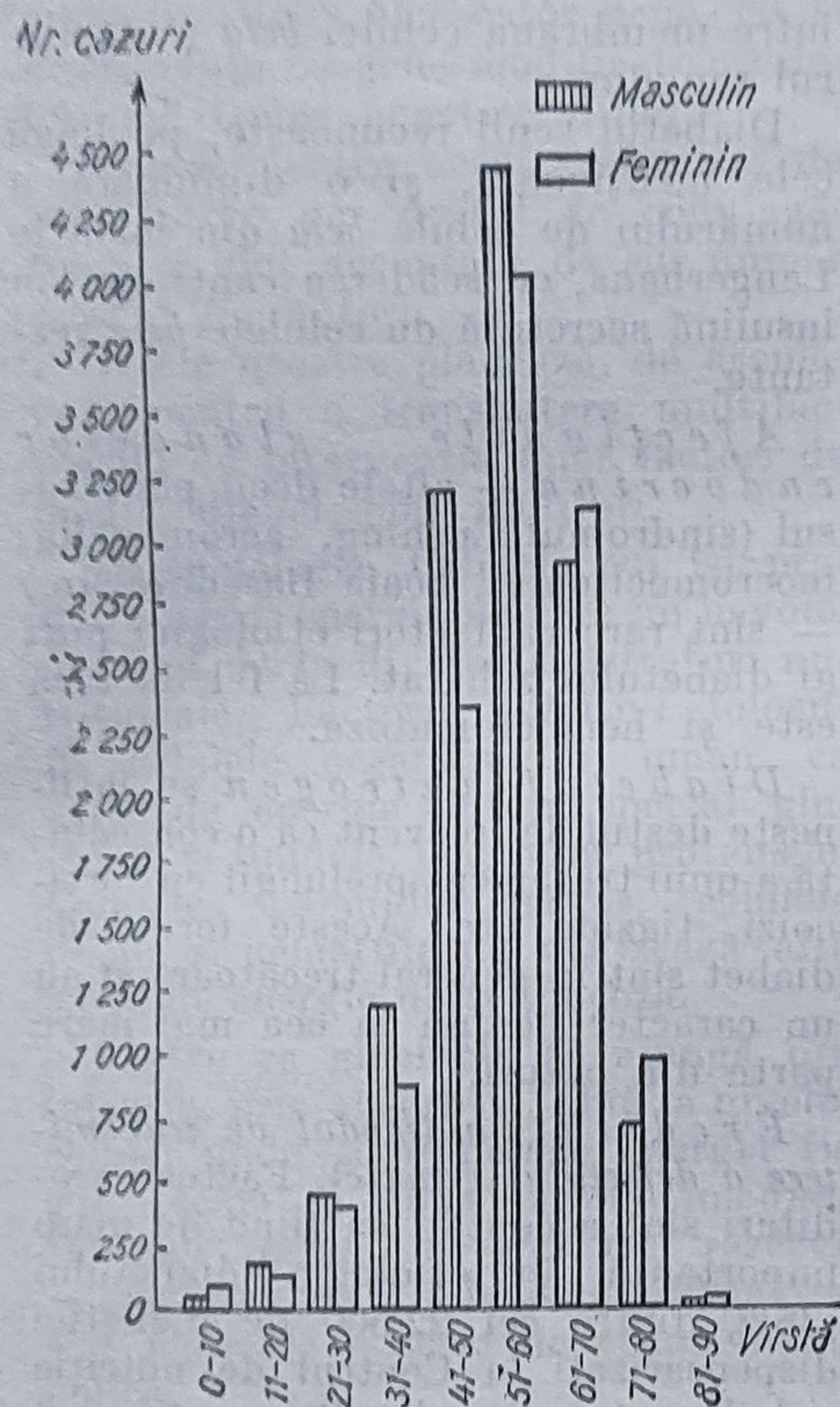


Fig. Nutr. — Metab. 1. — Distribuția pe sexe și decade de viață a diabeticilor dispensarizați la Centrul de Nutriție și boli metabolice, în perioada 1942—1973 (24 894 de bolnavi).

sînt cele care pretează la supraalimentație, ca acelea de: bucătar, cofetar, ospătar etc. Din studiile și cercetările recente reiese că diabetul zaharat se întâlnește la fel de frecvent și printre profesiunile sedentare sau care reclamă o permanentă suprasolicitare psihică (funcționari, intelectuali, tehnicieni etc.), mai ales cînd se supraadaugă și obezitatea.

Diabetul este mult mai frecvent la oraș decît la sat — chiar acolo unde obezitatea este la fel de frecvent întâlnită. Viața trepidantă, stresantă a orașelor ar explica în mare parte această deosebire.

Leziunile inflamatorii pancreatice acute sau cronice sînt de menționat printre cauzele diabetului.

Pancreatitele acute chirurgicale pot conduce la apariția diabetului fie imediat după vindecarea bolii, fie la cîtiva ani după. Apariția diabetului după pancreatita acută depinde de cantitatea de pancreas restant. Astfel, experimental, cîinele nu devine diabetic dacă după pancreatectomie rămîne 1/7 din pancreas.

Pancreatitele acute medicale. Dintre bolile infecțioase care pot duce la diabet menționăm: hepatita epidemică, parotidita urliană, scarlatina, febra tifoidă ș.a.

Hepatita epidemică a fost găsită de către Felix într-o proporție de 12% din cazuri ca o cauză imediată a diabetului zaharat. Mincu o găsește în 5% din cazuri. Formele fruste sau inaparente sînt la fel de periculoase ca și cele evidente clinic. Virusul hepatitei epidemice este pancreatotrop și în paralel cu hepatita există frecvent o pancreatită. Regimul hiperglucidic administrat nemotivat nu numai în perioada de boală, ci și mult după aceasta are de asemenea un rol important.

În ceea ce privește *parotidita urliană* se știe că virusul parotiditei epidemice poate atinge și pancreasul datorită tropismului său pentru acest organ. Formele fruste, nemanifeste clinic și destul de frecvente, sînt recunoscute astăzi ca extrem de periculoase. Astfel, Mulder (1973) remarcă prezența unei reacții imunologice la virus la o întreagă clasă în care numai

un singur copil prezentase o formă manifestă de boală.

Sînt citate și cazuri de *diabet post-vaccinal* (vaccin TAB).

Încă din 1960, Barboni și Manochi observă la bovine și la pisici apariția unor leziuni pancreatice care duc la diabet datorită unor infecții cu viruși din familia picornavirurilor. Craighead (1972) descoperă că virusul encefalo-miocardic (EMC) produce la șoarece leziuni ale celulelor acinoase; o variantă M a acestui virus se reproduce numai în insulele Langerhans.

La om, Gamble (1973) incriminează virusul Cocksackie B₄ la originea diabetului a 162 de tineri.

După opinia lui Steinke (1975), mecanismul prin care virusul declanșează diabetul ar consta într-un proces autoimun inițiat asupra celulelor *beta*. Mecanismul autoimun are o deosebită importanță, în special în producerea diabetului juvenil. Încă din 1965, Gepts vorbește de „insulită” ca manifestare histopatologică specifică diabetului zaharat juvenil.

Intrucît mecanismul autoimun pare important pentru diabetul juvenil, s-au căutat și anticorpi circulanți. Primele rezultate pozitive în perioada anilor 1965—1969 au fost cele ale lui Pav, Mancini, Chetty, Watson ș.a. Cercetările ulterioare ale lui Hirata (1970) și Leudun (1975, 1976) identifică, prin metode moderne, autoanticorpi anti-celule pancreatice secundari unor infecții virale.

Problema diabetului autoimun rămîne încă în discuție, considerîndu-se astăzi de către cei mai mulți cercetători însă ca o realitate cel puțin în diabetul juvenil.

Traumatismele sistemului nervos. Cazurile citate sînt destul de rare. Felix găsește șocul traumatic în antecedentele a 3% dintre bolnavii corectati.

Ateroscleroza pancreasului este considerată factor etiologic

în diabetul zaharat al vîrstnicilor. Leziunile arteriale se găsesc în toate cazurile în care există fibroză și hialinizare insulară. Cercetări electronoptice evidențiază și îngroșări ale membranei bazale din capilarele insulelor Langerhans și ale spațiilor existente între membrana celulei *beta* și capilarul sanguin.

Diabetul senil recunoaște, pe lîngă cele menționate, și o diminuare a numărului de celule *beta* din insulele Langerhans, cu scăderea cantității de insulină secretată de celulele *beta* restante.

Afecțiunile glandelor endocrine — altele decît pancreasul (sindromul Cushing, acromegalia, feocromocitomul, boala Basedow etc.) — sînt rare ca factori etiologici puri ai diabetului zaharat. La fel de rară este și hemocromatoza.

Diabetul iatrogen se întâlnește destul de frecvent ca o consecință a unui tratament prelungit cu corticoizi, tiazide etc. Aceste forme de diabet sînt în general trecătoare și au un caracter benign în cea mai mare parte din cazuri.

Ereditatea (modul de transmitere a defectului genetic). Factorii ereditari sînt acceptați ca fiind de mare importanță în etiologia diabetului (38% dintre cei 22 500 de diabetici dispensarizați la Centrul de nutriție și boli metabolice din București recunosc un istoric familial al diabetului; proporția ar fi între 30 și 85% după opinia altor autori); există divergențe în ceea ce privește mecanismul genetic incriminat. S-au sugerat patru ipoteze principale: a) ereditate datorată unei singure gene recesive; b) ereditate datorată unei singure gene dominante; c) ereditate dominantă cu expresivitate gradată; d) ereditate poligenică.

Primele trei ipoteze întîmpină obiecții ce rezultă din studiile efectuate în rîndurile populației.

Ipoteza eredității multifactoriale (poligenice), sugerată pentru prima dată de Keen, Clarke, Lamy, Mimura ș.a., implică existența unor gene mutante din locusuri autozomale diferite — toate contribuind la transmiterea ereditară; efectul mai mare sau mai mic aditiv al acestor gene, cît și interferența cu gene modificatoare determină tipuri genetice diferite.

Probele pentru acest mecanism de transmitere par destul de convingătoare și sînt acceptate de un număr crescut de autori.

Datele noastre pledează, de asemenea, pentru o transmitere multifactorială cu intervenția unor factori de mediu diabetogeni multipli.

Fiziopatologie. Celulele vii își produc singure energia de care au nevoie, pornind de la diverse substraturi nutriționale. Factorii nutritivi folosiți de celulele organismului uman ca surse de energie sînt în special glucidele și lipidele, foarte rar proteinele. Celulele sistemului nervos, celulele renale și hematiile nu utilizează altă sursă de energie decît glucoza.

Pentru ca glucidele să ajungă din intestin, prin absorbție, pînă la nivelul celulei unde să elibereze energia fie sub forma ei consumabilă imediat, fie sub forma energiei de rezervă — respectiv ATP (adenozintrifosfat) — sînt necesare o serie de etape metabolice.

Resorbite la nivelul intestinului numai sub formă de monozaharide, glucidele ajung pe cale portală la nivelul ficatului, unde sînt transformate în glucoză. Glucidele în exces sînt transformate în glicogen hepatic — sursă imediată de glucoză atunci cînd organismul o solicită.

În sînge, singura formă sub care circulă glucidele este glucoza. Deși este supusă unor influențe variate, glicemia rămîne constantă în condiții normale. Cînd nivelul glucozei scade din cauza utilizării periferice, există rezerve ce pot fi solicitate pentru înlocuire.

Organul care este în primul rînd răspunzător de fixarea surplusului sau de refacerea deficitului este ficatul. Acesta deține poziția de comandă în controlul nivelului

glicemiei, pe de o parte prin capacitatea sa de a forma glucoza din glicogen sau chiar din grăsimi și aminoacizi, iar pe de altă parte prin posibilitatea pe care o are de a transforma glucoza în acești produși, după împrejurări.

Tot la nivelul ficatului glucoza poate fi convertită în alte glucide ca: riboza, dezoxiriboza (necesare în sinteza acizilor nucleici), aminozaharurile (necesare sintezei mucopolizaharidelor) etc.

Viteza cu care glucoza este eliberată în plasmă și cea cu care dispare din plasmă sînt reglate în mare măsură de diverși hormoni de origine pancreatică (insulină, glucagon), hipofizară (STH, ACTH), corticosuprarenală (cortizon), medulosuprarenală (catecolamine), tiroidiană etc.

Homeostazia glicemică reprezintă rezultatul reglării permanente a mecanismelor prin care glucoza este adăugată sau îndepărtată din sînge.

Deci metabolismul intermediar al glucidelor recunoaște un proces de glicogenogeneză, unul de gluconeogeneză și un altul de glicogenoliză (de degradare pe cale anaerobă și pe cale aerobă pînă la CO_2 și apă, cu eliberare de energie).

Glicogenogeneză. Glicogenul. Glicogenul animal este, așa după cum a intuit Cl. Bernard, similar amidonului din plante. Greutatea moleculară a glicogenului variază între 500 000 și 4 000 000 în funcție de locul unde se găsește depozitat. În ficat greutatea sa moleculară este mai mică — de aproximativ 500 000 —, în timp ce glicogenul mușchiului are o greutate moleculară ce depășește 1 000 000. Macromolecula de glicogen este un polizaharid ramificat.

Glicogenul este practic prezent în toate celulele organismului. Cantitățile cele mai mari se întîlnesc la nivelul ficatului (aproximativ 100 g) și al țesutului muscular (aproximativ 250 g).

Glicogenul nu trebuie considerat ca o masă inertă. Pentru a fi consumată la periferie, glucoza trebuie să fie în prealabil fixată în molecula de glicogen. În acest fel glucoza utilizată de organism reprezintă fracțiunea desfăcută din molecula de glicogen; astfel

glicogenul este permanent sintetizat și utilizat, ritmul acestor procese fiind dictat de intensitatea arderilor care au loc în organism. *Turnover*-ul glicogenului hepatic este extrem de rapid. În timp ce glicogenul depozitat în mușchi sau în alte organe constituie o rezervă numai pentru organul respectiv, glicogenul hepatic reprezintă o rezervă centrală disponibilă pentru toate organele. Rolul acestui glicogen ca material glucidic de rezervă constituie factorul cel mai important în menținerea constantă a glicemiei plasmatice.

Glicogenul ia naștere din patru surse, și anume din: glucoza alimentară, produșii metabolismului glucidic, proteine și lipide.

Polimerizarea glucozei în glicogen este un proces endergonic, consumator de energie, aceasta fiind luată din ATP.

Gluconeogeneza. Procesul de gluconeogeneză are ca punct de pornire proteinele și lipidele.

Valoarea glucogenogenetică a proteinelor este dată de aminoacizii pe care-i conțin. Glicogenul poate fi format pornind numai de la unii aminoacizi, care din această cauză au fost denumiți glucoformatori. Aceștia sînt: glicocolul, alanina, serina, cistina, acidul aspartic, acidul glutamic, ornitina, prolina, hidroxiprolina, treonina, valina și arginina. Din 100 g proteine se pot forma 58 g glucoză.

Dezaminarea este procesul prin care proteinele se transformă în glucide. Dezaminarea aminoacizilor duce la cetoacizii corespunzători (acid piruvic, pornind de la alanină; acid oxalacetic, din acid aspartic; acid α -ceto-glutaric, din acid glutamic etc.).

Gluconeogeneza din proteine este puternic stimulată de cortizol.

Gluconeogeneza din lipide. Este cunoscut faptul că glicerolul poate participa direct la sinteza de glucoză

și deci la sinteza de glicogen; de asemenea, participă și acizii grași. Sinteza are loc însă după o metabolizare completă a moleculei de acetyl CoA scoasă din lanțul acidului gras prin beta-oxidare. Bioxidul de carbon produs în procesul de ardere, cuplîndu-se cu compușii cu doi atomi de carbon, va duce la formarea de acid piruvic, care apoi va participa direct la sinteza glucozei. Această cale este neeconomicoasă.

Recent, Malinow a demonstrat sinteza de glucoză și deci de glicogen pornind de la colesterol.

Glicogenoliza. Glicogenul hepatic duce oricînd la eliberarea glucozei. Acest fenomen se explică prin aceea că la nivelul ficatului există o enzimă — glucozo-6-fosfataza — care eliberează glucoza direct de pe glucozo-6-fosfat în circulația sanguină (fenomenul Ashmore). Această enzimă lipsește la nivelul țesutului muscular.

Atunci cînd mușchiul în efort necesită utilizarea glicogenului propriu, aceasta poate avea loc pe două căi: anaerobă și aerobă.

Glicoliza anaerobă a unei molecule de glucoză conduce la formarea a două molecule de acid lactic, al căror conținut energetic este de aproximativ 9/10 din cel al glucozei inițiale.

Există două căi prin care lactatul poate fi folosit: fie prin oxidarea lui pentru refacerea acidului piruvic în celula musculară, prin intermediul căruia reintră în căile metabolice obișnuite sau este resintetizat în glicogen, fie prin difuzibilitatea lui accentuată, cînd părăsește mușchiul trecînd în sînge și limfă, de unde este transportat la ficat. Aici poate fi utilizat ca atare sau transformat în glicogen, care trece ulterior în glucoză sanguină. Posibilitatea ultimă este denumită „ciclul Cori”, purtînd numele celui care a conceput pentru prima oară schema: glicogen muscular $\rightarrow$ acid lactic $\rightarrow$ glicogen he-

patic $\rightarrow$ glucoză sanguină $\rightarrow$ glicogen muscular.

Energia necesară travaliului meca-

la niveluri energetice progresiv scăzute, cu eliberarea de energie și căldură. Cea mai mare parte din energia

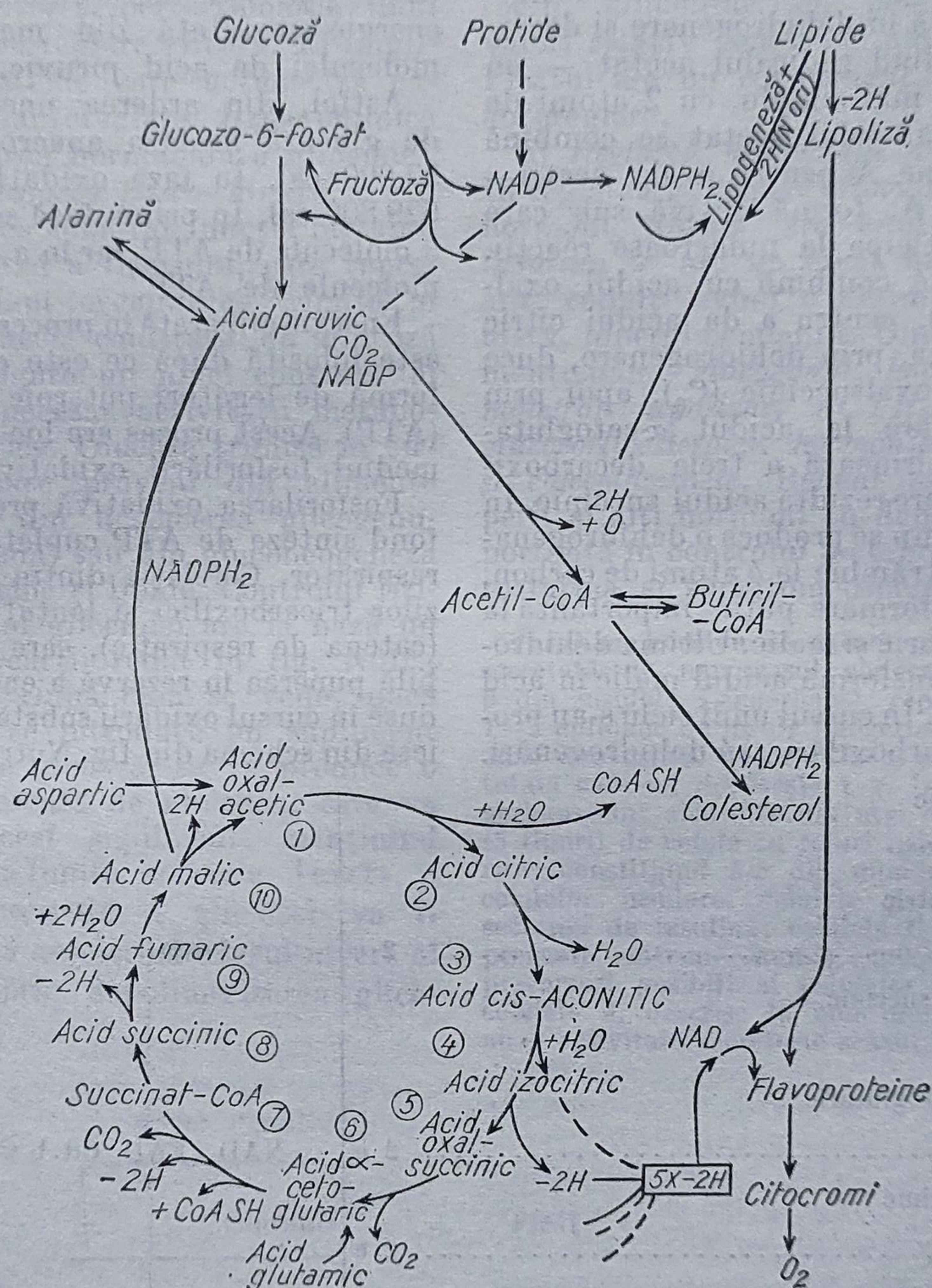


Fig. Nutr. — Metab. 2. — Interrelația celor trei metabolisme (lipide, glucide, protide) la nivelul ciclului Krebs (schemă modificată după Laborit-Schepper).

nic, sintezelor organice sau secreției devine disponibilă pe calea legăturilor macroergice. Pentru formarea acestor legături este necesară, de asemenea, energie. Aceasta se obține din reacțiile oxidative ciclice în care atomul de hidrogen și electronii sunt transferați

obținută din glucide este eliberată prin oxidarea piruvatului pe calea acizilor tricarboxilici (ciclul Krebs).

Ciclul Krebs este cheia de boltă a metabolismului intermediar. El cuprinde o serie de reacții în care o moleculă de acid piruvic este integral

degradată la CO_2 și H_2O . Acidul piruvic obținut prin degradarea zaharurilor este un acid cetonc simplu cu 3 atomi de carbon. Prima sa transformare constă în dehidrogenare și decarboxilare, dând radicalul acetat — un compus și mai simplu, cu 2 atomi de carbon. Radicalul acetat se combină cu coenzima A pentru a da acetyl-coenzima A, formă activă sub care poate participa la numeroase reacții. Acetatul se combină cu acidul oxalacetic (C_4), pentru a da acidul citric (C_6). Acesta, prin dehidrogenare, duce la acidul oxalsuccinic (C_6), apoi prin decarboxilare la acidul α -cetoglutaric (C_5). Urmează a treia decarboxilare, din care rezultă acidul succinic. În același timp se produce o dehidrogenare. Lanțul rămîne la 4 atomi de carbon, cu o transformare puțin importantă la acizii fumaric și malic. Ultima dehidrogenare transformă acidul malic în acid oxalacetic. În cursul unui ciclu s-au produs 3 decarboxilări și 4 dehidrogenări.

Cei 3 atomi de carbon și 4 atomi de hidrogen ai acidului piruvic au fost transformați în tot atîtea molecule de CO_2 și H_2O odată cu eliberarea de energie rezultată din metabolizarea moleculei de acid piruvic.

Astfel, din arderea unei molecule de glucoză în faza anaerobă rezultă 57 000 cal. În faza oxidativă rezultă 629 800 cal. În prima fază se formează 3 molecule de ATP, iar în a doua 30 de molecule de ATP.

Energia eliberată în procesele arătate este folosită după ce este depusă sub formă de legături puternic energetice (ATP). Acest proces are loc prin intermediul fosforilării oxidative.

Fosforilarea oxidativă presupune în fond sinteza de ATP cuplată la lanțul respirator. Corelația dintre ciclul acizilor tricarboxilici și lanțul respirator (catena de respirație), care face posibilă punerea în rezervă a energiei produse în cursul oxidării substanțelor, reiese din schema din fig. Nutr. Metab. 3.

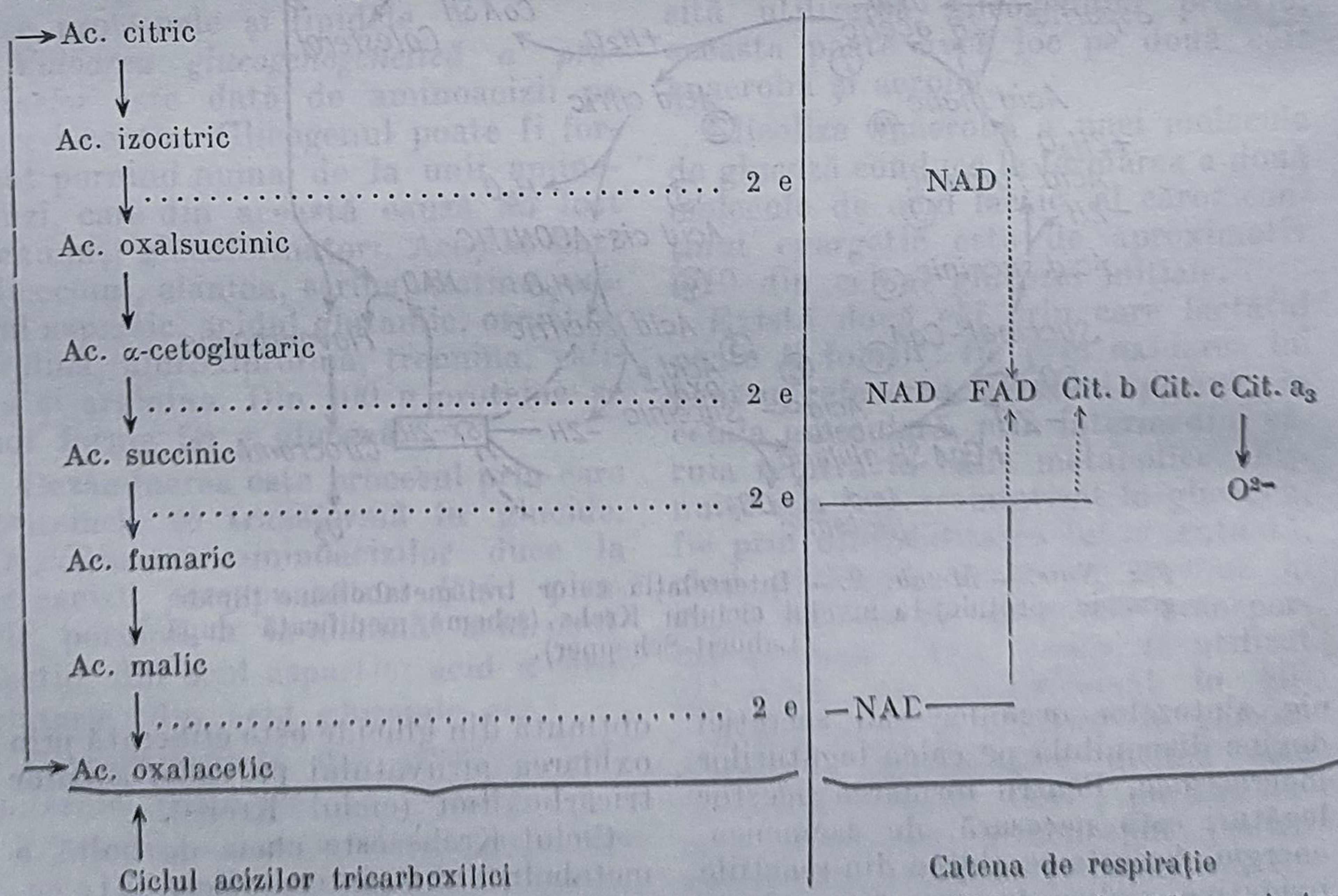


Fig. Nutr. — Metab. 3. — Corelația ciclului acizilor tricarboxilici cu lanțul respirator (catena de respirație).

Reglarea glicemiei. Necesitatea menținerii constante a concentrației de glucoză, de care depinde în ultimă instanță viața celulei, a impus apariția și perfecționarea unui mecanism de reglare eficace. El implică două sisteme care acționează paralel: (a) autoreglare fizico-chimică și (b) reglarea hormonală a glicemiei.

a) **Autoreglarea fizico-chimică** a glicemiei are ca substrat funcția metabolică complexă a ficatului, care reprezintă de fapt organul ce trimite în circulație acea cantitate de glucoză care să asigure un nivel constant al glicemiei, necesar activității metabolice periferice. Glucoza trimisă în circulație poate proveni din alimente (exogenă), din desfacerea glicogenului (endogenă) sau din gluconeogeneza de la proteine și lipide. Controlul fizico-chimic al glicemiei are la bază un ciclu de reacții redat în fig. Nutr.-Metab. 4. După cum se vede, dacă în sistem se introduce un supliment digestiv de glucoză, se va produce o sinteză crescută de glicogen, care va absorbi acest supliment, menținând glicemia în limite normale. Invers, o utilizare crescută a glucozei va fi compensată accelerând sensul invers al reacțiilor prin depolimerizarea glicogenului.

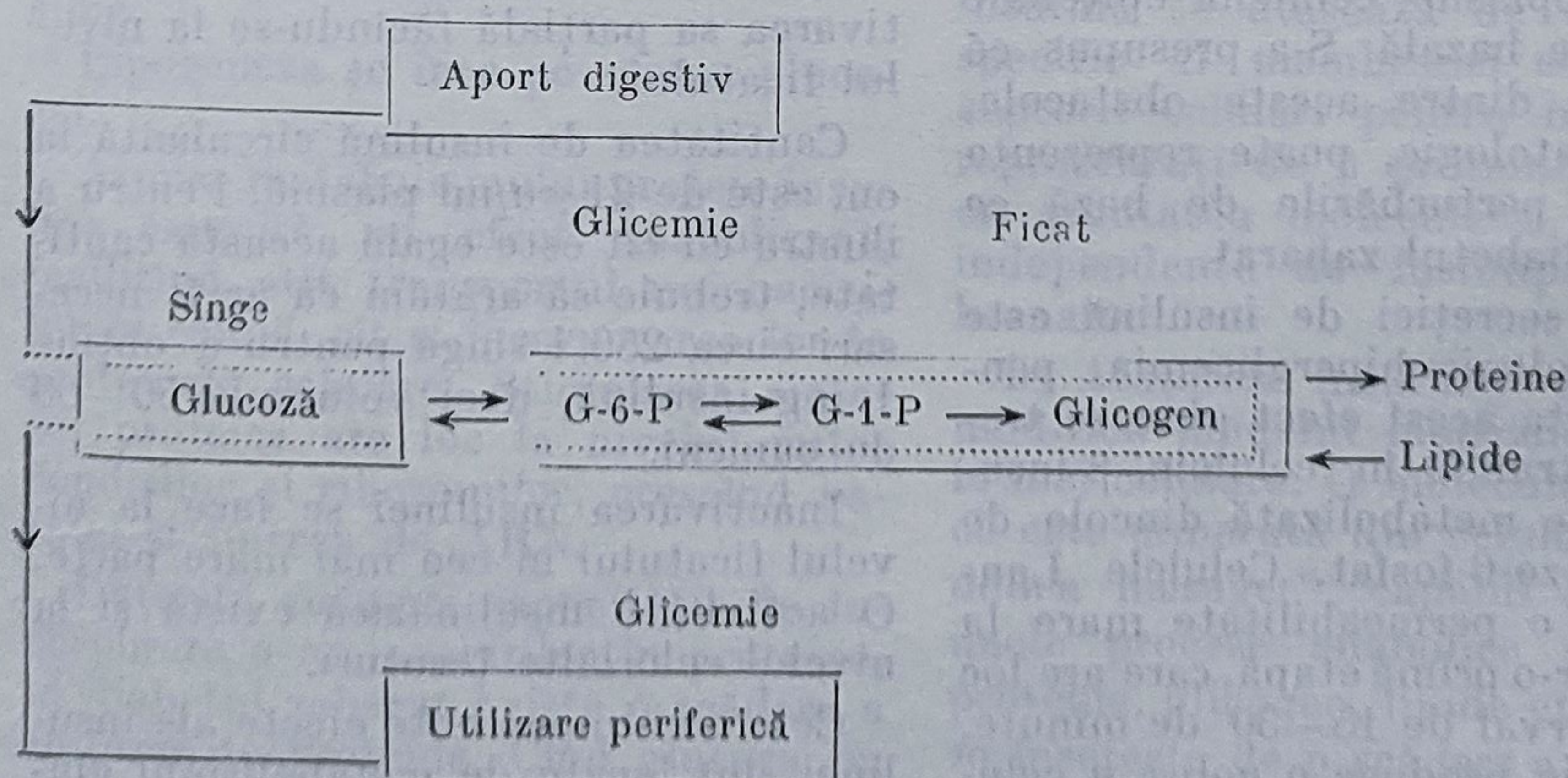


Fig. Nutr. — Metab. 4. — Schema autoreglării fizico-chimice.

Importanța autoreglării chimice nu poate fi neglijată. Pe animalul pancreatectomizat și hipofizectomizat, în condiții bazale și respectând un anumit regim alimentar, ea poate asigura valori relativ constante ale glicemiei. Ficatul are un rol central în această autoreglare.

b) **Reglarea hormonală a glicemiei.** În reglarea glicemiei intervin numeroși hormoni, dintre care unul singur — *insulina* — are un efect hipoglicemiant, ceilalți având o acțiune antagonistă, hiperglicemiantă. Dintre aceștia menționăm: *glucagonul*, *hormonul somatotrop hipofizar*, *ACTH*, *hormonii glucocorticoesteroizi*, *hormonii tiroidieni* și *catecolaminele*. Recent s-au descoperit și alți hormoni cu deosebită importanță în controlul metabolic: *somatostatina* și *somatomedinele*.

Insulina, hormon de natură proteică, este secretată de pancreasul endocrin (celulele β din insulele Langerhans), reprezentat de 1—2 milioane de insule Langerhans. Insulele au o dimensiune de 50—200 μ și o greutate totală care nu depășește 1 g. Insulele Langerhans sînt alcătuite din mai multe tipuri (5 tipuri) de celule cu roluri fiziologice diferite; constituind 4/5 din numărul total al celulelor insulare, celulele β sînt sediul secreției de insulină; celulele C agranulare, prezente într-un număr mic, constituie precursori posibili ai celulelor α ; în fine, celulele δ , descrise la mai multe animale, au o activitate secretorie scăzută, fiind pro-

tabil sediul unui factor cu rol în neogluco-geneză.

Insulina are greutatea moleculară 6 000, fiind alcătuită din 51 de aminoacizi dispuși în două lanțuri inegale: lanțul A format din 21 de aminoacizi (lanț acid) și lanțul B format din 30 de aminoacizi (lanț bazic). Cele 2 lanțuri sînt legate prin 2 punți sulfhidrice la aminoacizii A_7-B_7 și $A_{20}-B_{19}$. La lanțul A există încă o punte sulfhidrică între A_7 și A_{11} . Diferența dintre diversele insuline este dată de secvența diferită a aminoacizilor A_8 , A_9 , A_{10} și B_{30} .

În 1967, Steiner și Oyer au ajuns la concluzia că insulina este sintetizată sub forma unei molecule mai mari — *proinsulina* —, care este scindată apoi intracelular printr-un mecanism proteolitic, dînd naștere insulinei. Scindarea proinsulinei se poate face și periferic. Este posibil ca, în unele cazuri, în circulație să existe și proinsulină.

Eliberarea insulinei, sintetizată în aparatul microzomial al celulelor β , se face sub influența stimulului reprezentat de creșterea glucozei în sînge. În drumul său de la locul de secreție, insulina traversează 5 membrane și 3 spații intermembranare: membrana sacului ergastoplasmic, membrana plasmatică a celulelor β , două membrane bazale și citoplasma endoteliului capilar. La periferie, pentru a ajunge în contact cu celulele, trebuie să străbată citoplasma celulelor epiteliale și membrana bazală. S-a presupus că unul singur dintre aceste obstacole, devenind patologic, poate reprezenta una dintre perturbările de bază ce conduc la diabetul zaharat.

Stimulul secreției de insulină este în mod fiziologic hiperglicemia; pentru a exercita acest efect glucoza trebuie să pătrundă în celulele β -insulare și să fie metabolizată dincolo de etapa glucozo-6-fosfat. Celulele Langerhans au o permeabilitate mare la glucoză. Într-o primă etapă, care are loc într-un interval de 15—30 de minute, hiperglicemia produce o golire a celulelor β de granulele conținînd insulină;

refacerea lor, care reprezintă a 2-a etapă, necesită o perioadă mult mai lungă (5—6 ore). Este posibil ca stimularea secreției de insulină, după absorbția intestinală de glucoză, să fie secundară eliberării de enteroglucagon, ori de secretină.

În mecanismul secreției de insulină, intervine un sistem *feed-back* prin care mărirea producției de insulină inhibă sinteza sa intracelulară, sistem realizat probabil prin modificarea fluxului sanguin pancreatic (Semb și Anne).

Deși sistemul nervos nu intervine în sinteza insulinei, în unele condiții poate juca un anumit rol în reglarea glicemiei prin declanșarea secreției acestui hormon. Secționarea nervului vag este urmată de scăderea secreției de insulină.

La individul normal, transportul insulinei eliberate în circulație se face prin fixarea pe α -1-globuline, pe α -2-globuline și pe albuminele plasmatice. O astfel de legătură caracterizează insulina activă biologic. Dimpotrivă, la individul diabetic, o mare parte din insulină pare a fi inactivată datorită legăturii sale pe β -globuline și pe α -globuline. Antoniades conferă primului tip denumirea de „insulină liberă” și celui de-al doilea, de „insulină legată”. Se pare că pancreasul secretă insulină liberă, inactivarea sa parțială făcîndu-se la nivelul ficatului.

Cantitatea de insulină circulantă la om este de 21 μ u/ml plasmă. Pentru a ilustra cu cît este egală această cantitate, trebuie să arătăm că ar fi necesari circa 250 l sînge pentru a obține 1 mg insulină, deci volumul a 50—60 de oameni.

Inactivarea insulinei se face la nivelul ficatului în cea mai mare parte. O activitate insulinezică există și la nivelul celorlalte țesuturi.

Cele mai importante efecte ale insulinei sînt legate de metabolismul glucidic. Unul dintre primele efecte ar fi

accelerarea transportului glucozei prin membranele celulare din țesuturile muscular și grăsos care reprezintă 65% din greutatea corpului. Este binecunoscut că 5% din greutatea corpului nu necesită insulină pentru pătrunderea intracelulară a glucozei, acest procent fiind reprezentat de celulele nervoase și intestinale, epiteliul tubular renal, celulele insulelor Langerhans, celulele hepatice și eritrocite. Restul de 30% din greutatea organismului sînt reprezentate de sectoare celulare în care pătrunderea glucozei este numai parțial facilitată de insulină — de exemplu miocardul, uterul și altele.

La nivelul țesutului hepatic insulina controlează fixarea glucozei (glicogenogeneza) în glicogenul hepatic. Cînd insulina este scăzută, glicemia crește prin procesul de glicogenoliză și eliberarea glucozei în circulație.

Insulina accelerează ritmul de metabolizare a glucozei cu mai mult de 300—400%; de asemenea, crește glicogeneza și lipogeneza la periferie, inhibă gliconeogeneza și augmentează sinteza proteică.

La nivelul țesutului adipos insulina favorizează pătrunderea glucozei și metabolizarea sa pînă la treptele care permit încorporarea produșilor rezultați în sinteza acizilor grași, depuși apoi la acest nivel sub formă de grăsime.

Lipogeneza se face pe seama glucozei.

Asupra metabolismului proteic insulina exercită un efect anabolizant, facilitînd atît transportul aminoacizilor în celulă, cît și încorporarea lor în proteinele celulare. Stimularea sintezei proteice are loc la nivelul mitocondriilor și ribozomilor, crescînd paralel și sinteza de ARN.

Datorită scăderii capacității de încorporare a aminoacizilor în proteine, în diabetul zaharat există o scădere a sintezei de proteine. Cînd glucoza nu poate fi utilizată ca sursă energetică

(diabet), o cantitate mare de proteine este utilizată în acest scop. Ca o consecință, cantitatea de aminoacizi disponibili pentru sinteza intracelulară de proteine va scădea. De aceea, lipsa insulinei întîrzie creșterea animalelor și procesele de refacere a țesuturilor alterate.

În ceea ce privește mecanismul intim prin intermediul căruia insulina realizează aceste multiple efecte, există mai multe ipoteze.

Prima întrebare este aceea a locului unde acționează insulina. Există date suficiente care arată că insulina crește permeabilitatea membranei celulare pentru glucoză.

Se consideră că insulina acționează și asupra structurilor subcelulare, ca și asupra metabolismului intracelular.

Potrivit acestei concepții insulina nu acționează numai asupra permeabilității membranare, ci și asupra genezei energiei mitocondriale, contribuind la stocarea energiei sub formă de ATP. Efectul direct al insulinei asupra mitocondriei este susținut și de datele noastre, care atestă acțiunea directă a insulinei în inducerea „*swelling*-ului și „*shrinking*-ului“ mitocondrial.

În prezent modul de acțiune a insulinei poate fi schematizat astfel:

a) Într-o primă etapă molecula de insulină se atașează de un receptor specific al membranei celulare. Receptorii celulari pentru insulină sînt reprezentați de o proteină asimetrică cu greutatea moleculară de 300 000, independentă de fosfolipidele membranare.

b) Atașarea insulinei de receptor modifică modelul molecular al membranei celulare. O moleculă mică pare că este eliberată din celulă, ca un „al doilea mesager“, capabil să activeze unele procese anabolice (sinteza de proteine, glicogen, lipide etc.). Aceasta se însoțește de o scădere a 3'—5' AMP ciclic intracelular.

c) Conform teoriei lui Bessman insulina acționează și direct la nivelul mitocondriilor.

Antagoniștii hormonalii ai insulinei. Glucagonul, polipeptid compus dintr-un lanț de 29 de aminoacizi, secretat de celulele α_2 -pancreatice, este un hormon hiperglicemiant. Este stimulat de hipoglicemie și acționează prin glicogenoliza hepatică.

Hormonul de creștere (STH) are un efect anabolizant proteic (acționând sinergic cu insulina) și lipolitic prin stimularea eliberării acizilor grași din grăsimile de rezervă (antagonist insulinic).

Catecolaminele (adrenalina și norepinefrina) au acțiune hiperglicemiantă, stimulând glicogenoliza hepatică și musculară, lipoliza, proteoliza și gluconeogeneza. Prezența în exces a adrenalinei poate produce și leziuni ale celulelor β -pancreatice, ceea ce explică faptul că o emoție puternică poate produce un diabet zaharat.

Glucocorticoizii și ACTH au unele acțiuni sinergice cu cele ale insulinei (cresc glicogenul hepatic) și antagoniste (hiperglicemiante prin gluconeogeneza pornind de la proteine). În plus, mai au și o acțiune de mobilizare a acizilor grași din țesutul gras, cu redistribuirea acestora între diverse regiuni ale corpului.

Hormonii tiroidieni și TSH au următoarele acțiuni: cresc absorbția intestinală a zaharurilor; favorizează pătrunderea intracelulară a glucozei în țesuturi și accelerează utilizarea ei; cresc glicogenoliza, scăzând rezervele glicogenice hepatice și musculare; accelerează utilizarea și degradarea periferică a insulinei.

Toți hormonii antagoniști acționează prin stimularea formării de 3'—5'-AMP ciclic intracelular (spre deosebire de insulină, care-i scade concentrația). Aceasta împreună cu difosforilazokinaza transformă fosforilaza inactivă în

fosforilază activă. Sub acțiunea fosforilazei active are loc glicogenoliza hepatică.

Din expunerea succintă de mai sus se deduc două concluzii: a) echilibrul realizat este un echilibru dinamic; b) homeostazia glicemică nu este decât o consecință a reglării energetice.

Rezultă că sindroamele hiperglicemice corespund următoarelor situații fiziopatologice:

- lipsa unei secreții corespunzătoare de insulină la nivelul pancreasului (sau blocarea acțiunii periferice a insulinei printr-o cauză oarecare);

- consum defectuos de glucoză la nivel celular;

- hipersecreție de hormoni antagoniști.

Toate acestea vor avea drept consecință scăderea consumului periferic de glucoză și creșterea glicemiei ce caracterizează sindromul hiperglicemic al diabetului zaharat.

Sindroamele hiperglicemice, după cum reiese din prezentarea făcută, sînt următoarele:

Sindromul hiperglicemic prin absența insulinei (diabetul zaharat insulino-dependent). Pe plan fiziopatologic totul s-ar explica prin absența totală a secreției de insulină la nivelul celulelor β pancreatice. Nu există nici o tulburare metabolică intracelulară a glucozei, ci dificultatea de pătrundere a acesteia intracelular.

Această formă de diabet, întâlnită mai ales la copii și tineri, poate avea la origine diverși factori etiologici: ereditatea, afecțiunile virale, tratamentele sau hipersecrețiile hormonale, stresul etc.

Sindromul hiperglicemic insulino-independent (nu necesită insulină pentru echilibrare), întâlnit de obicei peste vîrsta de 40 de ani (dar și la vîrste mai tinere) și care prezintă în mod paradoxal o cantitate de insulină circulantă mai crescută decât la individul normal.

Sînt nenumărate ipotezele luate în discuție pentru explicarea acestui fenomen paradoxal: ipoteza existenței unei sialbumine care ar bloca acțiunea insulinei circulante (Vallence-Owen); prezența unei insuline circulante inactive legate de β - și γ -globuline (teoria lui Antoniadou); prezența unei insuline cu acțiune periferică modificată, transmisă ereditar („*insulin like activity*” — teorie emisă de Samaan și Frazer); prezența unei insulino-insensibilități periferice, datorită unei lipolize tisulare crescute (teoria lui Randle); insulina ar avea posibilități antigenice (Moloney); s-ar secreta în circulație proinsulină — precursor insulinic cu activitate hipoglicemiantă slabă ș.a. Acestea sînt numai o parte din ipotezele luate în discuție. Multitudinea lor subliniază incertitudinea existentă asupra patogeniei acestei forme de diabet.]

Sindromul hiperglicemic tranzitoriu se întâlnește în următoarele situații:

- consecutiv unui traumatism cranian, unei meningite, unei crize comitiale;

- secundar unui accident cardiovascular acut — infarctul miocardic (în cazul cînd infarctul nu este o complicație a unui diabet zaharat chimic sau latent);

- în unele sarcini (a nu se confunda cu diabetul zaharat declanșat în timpul sarcinii).

După opinia lui Jackson aceste perturbări metabolice tranzitorii trebuie încadrate în *stadiul I* — de *prediabet*.

Evoluție. Se consideră că testul de toleranță la glucoză anormal nu este prima manifestare a diabetului zaharat și că schimbări mult mai fine precedă această anomalie a metabolismului hidraților de carbon, boala propriu-zisă debutînd cu mult mai înainte. Majoritatea autorilor apreciază că maladia diabetică are, cel puțin

în unele din cazuri, o evoluție stadială, în care forma clinică manifestă este ultima etapă din cele patru stadii: diabet potențial sau prediabet (*stadiul I*); diabet latent (*stadiul II*); diabet chimic sau asimptomatic (*stadiul III*); diabet zaharat clinic manifest (*stadiul IV*).

Diabetul zaharat clinic manifest (*stadiul IV* sau ultimul stadiu de evoluție) este forma clasică a diabetului, caracterizată prin simptomatologia specifică: hiperglicemie *à jeun*, glicozurie, poliurie, iar uneori polidipsie și polifagie.

Diabetul chimic sau asimptomatic (*stadiul III* de evoluție) este forma care se pune în evidență numai prin modificarea curbei hiperglicemiei provocate sau a constantei „K” obținute prin calculul vitezei de metabolism al glucozei.

Glicemia *à jeun* la acești bolnavi este normală.

Diabetul latent (*stadiul II* de evoluție) reprezintă o formă evolutivă în care, pentru punerea în evidență a tulburării existente în metabolismul glucidic, este necesar să se recurgă la proba Fajans-Conn, întrucît curba hiperglicemiei provocate sau a constantei „K” este nemodificată. Administrînd cortizon (50 mg cu 12 și cu 2 ore înainte de efectuarea probei de hiperglicemie provocată la un individ cu greutatea normală sau $2 \times 60,5$ mg în caz că greutatea depășește 80 kg), toleranța la glucoză scade în cazul existenței bolii diabetice, evidențiind astfel perturbarea metabolismului glucidic.

Prediabetul sau **diabetul potențial** (sau *stadiul I* de evoluție) definește starea premergătoare diabetului latent. În acest stadiu toate testele uzuale cunoscute și aplicate pentru depistarea bolii sînt negative.

Pe baza clasificării lui Jackson, considerăm că următoarele situații pot

fi luate în discuție pentru diagnosticul clinic de prediabet:

a) Când ambii părinți ai individului cercetat sînt diabetici, se poate presupune prediabetul în proporție de 100%, avînd în vedere că individul este homozigot pentru gena diabetică; aceeași situație se admite și în cazul gemenilor univitellini, atunci cînd unul dintre ei suferă de diabet zaharat.

Sînt suspecti în proporție de 80% cei care au un părinte diabetic și două rude apropiate bolnave de diabet zaharat.

Într-un procent de 60 sînt suspecti și cei care au un părinte și o rudă diabetică — printre bunici, unchi, mătuși etc.; de asemenea, într-un procent de 40, cei care au un părinte și un văr cu diabet zaharat.

Deși rolul eredității în transmiterea unor anumite forme de diabet este incontestabil, totuși viitorul diabetic nu este rezultatul tarelor genetice. Condițiile de mediu și de viață joacă un rol esențial în apariția eventuală a bolii.

b) Mamele care nasc copii cu greutatea mult peste media normală (cînd greutatea depășește la naștere 4 500 g) sînt suspicionate de prediabet; la o greutate a fătului în jur de 6 000 g posibilitatea mamei de a face diabet zaharat este maximă. Macrosomia rămîne una dintre caracteristicile majore ale nou-născutului din mamă prediabetică sau diabetică.

c) Mamele care nasc feți morți sau chiar mor la cîteva zile după naștere.

d) Femeile care au prezentat la una sau mai multe sarcini glicozurie, fie semne de toxemie gravidică, fie hidramnios etc.

e) Obezii, în special cei cu obezitate de tip android.

În perioada de prediabet s-au descris în ultimul timp unele modificări biologice ca:

— hipersecreție de insulină, observată nu numai în obezitate, ci și în celelalte forme de prediabet;

— creșterea raportului venulă/arteriolă la nivelul conjunctivei bulbare. Calculat pe microfotografii, raportul este la omul normal de $2,29 \pm 0,26$. În prediabet raportul este de $4,22 \pm 0,5$ la 92% din cazurile studiate;

— modificări ale vaselor mici din derm, vizibile cu microscopul electronic: disocierea celulelor endoteliale, cu creșterea spațiului dintre membrana bazală și endoteliu la venule și la capilare; densificarea țesutului elastic; prezența unor îngroșări ale membranei bazale prin depunerea de substanță PAS pozitivă etc.

Criteriile de diagnosticare a prediabetului rămîn însă în continuare cele anamnestice și clinice.

Clasificarea diabetului zaharat clinic manifest nu este nici pînă astăzi satisfăcătoare.

Încă din 1936 Himsworth a deosebit în cadrul acestei boli două forme clinice fundamentale: diabetul zaharat insulino-dependent și diabetul zaharat insulino-independent, forme care reies din însuși tipul de manifestare clinică a bolii. S-au mai propus de-a lungul timpului și alte clasificări. Ideea de bază cu privire la prezența a două forme fundamentale deosebite s-a menținut în mai toate aceste clasificări („diabetul slab” și „diabetul gras” — în clasificarea lui Lancereaux; „diabetul insulino-sensibil” și „insulino-insensibil” — în aceea a lui Field; „diabetul de tip I” și „diabetul de tip II” — în clasificarea lui Prunier etc.).

Alți autori, pe baza unei clasificări propuse de un comitet de experți O.M.S. în 1964, emit o altă clasificare adaptată etiopatogenetic situației existente în clinică:

— *diabet zaharat ereditar primar*, esențial, care s-ar caracteriza prin apariția sa spontană, transmiterea ereditară și evoluția stadială; aici s-ar în-

cadra ambele tipuri de diabet descrise de Himsworth;

— diabet zaharat secundar pancreatic datorit unei afecțiuni pancreatice intercurrente (pancreatită, hemocromatoză etc.);

— diabet zaharat secundar extrapancreatic de cauză endocrină (acromegalii, boala Cushing, boala Basedow, feocromocitom) sau iatrogenă.

Diabetul zaharat de cauză endocrină sau prin anihilare traumatică, chirurgicală sau tumorală a țesutului pancreatic insular este mult prea rar în clinică pentru a constitui o problemă cu caracter social.

Diabetul zaharat primitiv ar îmbrăca de fapt două forme distincte din punctele de vedere ale momentului de apariție, al caracterului său evolutiv și al nevoii de insulină:

a) diabetul zaharat de maturitate relativ stabil din punct de vedere evolutiv și *insulino-independent* în cele mai multe cazuri;

b) diabetul zaharat juvenil, de cele mai multe ori instabil, cu tendință la cetoză și întotdeauna *insulino-dependent*.

Întrucât în cadrul diabetului de maturitate există destule cazuri insulino-dependente, iar în cadrul diabetului juvenil Jackson (1965), Etzweiler (1970) ș.a. citează forme de tip adult, care se întâlnesc din ce în ce mai frecvent, această clasificare nu cuprinde toate aspectele clinice fundamentale ale bolii. Astfel diabetul senil (debut peste vârsta de 65 — 68 de ani), de cele mai multe ori insulino-dependent (care are la origine o scădere a numărului de celule β din insulele Langerhans și în care se constată o scădere a cantității de insulină secretate de acestea, precum și o modificare de permeabilitate prin membranele bazale a insulinei secretate), are o etiopatogenie diferită de toate celelalte forme. Tulburările de glicoreglare ce

apar în ateroscleroză sînt de asemenea greu de cuprins în această clasificare.

După opinia noastră, în cadrul diabetului zaharat idiopatic, primar, trebuie făcută distincția între două categorii diferite: diabet ereditar (întîlnit de noi la 38% din cei 22 334 de diabetici aflați în evidența Centrului de boli de nutriție și metabolice din București în anul 1975) și diabet idiopatic (sau primar), neereditar, adică de cauză necunoscută. Fără a considera că în viitorii ani vom asista la dispariția categoriei de diabet idiopatic sau primar de cauză necunoscută, se poate aștepta ca, paralel cu dezvoltarea mijloacelor de investigație, să se constate o restrîngere a sferei, crescînd în mod paralel procentul cazurilor diagnosticate în prezent ca diabet zaharat secundar. De exemplu, recent, Lightman și Bloom descriu vindecarea unui diabet zaharat insulino-dependent prin descoperirea și înlăturarea unei tumori pancreatice secretante de glucagon. De asemenea, în 1977, s-a descris o formațiune tumorală de celule D secretoare de somatostatina. Reamintim că sfera diabetului juvenil de cauză necunoscută s-a redus odată cu descoperirea cauzei virale a diabetului, frecventă la această vîrstă. Obezitatea — întîlnită într-o proporție foarte mare în diabet, în general, și în cel de maturitate, în special — este de asemenea una dintre cauzele binecunoscute ale diabetului în epoca noastră.

Redăm în tabelul Nutr.-Metab. I clasificarea propusă de noi, pe baza considerentelor de mai sus.

Tabelul Nutr.-Metab. I

- I. Diabet zaharat idiopatic (primar)
 - A. Ereditar
 - B. Neereditar (de cauză necunoscută)
- II. Diabet zaharat secundar
 - A. Pancreatic
 - infecții virale
 - scleroză pancreatică
 - pancreatectomie

- pancreatite
- hemocromatoză
- tumori și chisturi
- B. *Endocrin*
 - de sarcină
 - hipofizar — acromegalie
 - suprarenalian — sindrom Cushing — feocromocitom
 - tiroidian — hipertiroidism
 - pancreatic — glucagonom
- C. *Stres acut sau cronic*
 - traumatisme fizice sau psihice
 - intervenții chirurgicale
- D. *Para- sau postterapeutic (iatrogen)*
 - corticoizi
 - tiazide
 - diazoxid
 - anticoncepționale
- E. *Forme speciale*
 - diabet lipoatrofic

Berson și Yelow au propus de asemenea o clasificare care să țină seama de modificările secreției de insulină stabilite radioimunologic. Ei disting două tipuri:

A. Diabetul cu capacitate ridicată de secreție insulinică.

B. Diabetul cu capacitate scăzută de secreție insulinică.

Din grupa A fac parte următoarele tipuri:

1. Diabetul de cauze hormonale (acromegalie, Cushing, feocromocitom etc.).

2. Diabetul adultului fără cetoză, cu anomalii discrete sau moderate ale toleranței la glucoză.

3. Diabetul din obezitate.

4. Diabetul secundar unei scurte perioade de post („diabet de foame“).

5. Diabetul lipoatrofic.

Din grupa B fac parte următoarele forme clinice:

1. Diabetul pancreatic (prin pancreatectomie, diabet aloxanic, diabet experimental metahipofizar).

2. Diabetul adultului cu tendință la cetoză sau la importante anomalii de toleranță la glucoză (sînt precedate de o fază de secreție crescută de insulină).

3. Diabetul juvenil.

4. Diabetul secundar unui post prelungit.

Este o clasificare greu de pus însă în practica curentă, atît timp cît nu există posibilitatea rutinară de a determina insulinemia, și care, în fond, se suprapune peste clasificarea lui Himsworth.

Pentru nevoile uzuale menținem în clinică vechea clasificare a lui Himsworth — diabet zaharat insulino-dependent și diabet zaharat insulino-independent —, la care adăugăm însă formele particulare; „de maturitate“, „de tip juvenil“, „senil“, „secundar pancreatic“ și, evident, hiperglicemiile secundare altor maladii.

Simptomatologia diabetului zaharat diferă după forma clinică. Tabloul clinic clasic — descris prin triada simptomatică polidipsie + poliurie + polifagie — se întâlnește în numai aproximativ 25—35% din cazuri, în rest debutul fiind atipic și diagnosticul adesea consecința unui examen medical întîmplător sau a unor complicații.

Tabloul biologic este dominat de hiperglicemia *à jeun* și prezența glicozuriei. Existența unei glicemii normale *à jeun* (70—110 mg% după metoda cu ortotoluidină sau 80—120 mg% cu metoda Hagedorn) nu exclude posibilitatea existenței unui diabet zaharat în fază asimptomatică. Pentru acest motiv diagnosticul se va stabili după cercetarea glicemiei postprandiale sau după efectuarea probei de hiperglicemie provocată. (O glicemie peste 120 mg% *à jeun*, peste 160 mg% la o oră și peste 130 mg% la 2 ore, după administrarea *per os* a 450 glucoză/m² suprafață corporală, dizolvate în 300 ml apă, impune diagnosticul de diabet zaharat clinic la indivizii pînă la vîrsta de 45 de ani; peste această vîrstă valorile găsite sînt mai ridicate, fiind direct proporționale cu vîrsta celui examinat).

Prezența glicozuriei permite diagnosticul de diabet zaharat, atunci când corespunde unor valori ridicate ale glicemiei; în caz contrar, sugerează existența unui diabet renal.

Forme clinice. *Diabetul insulino-dependent* este întâlnit numai în 25—35% din totalitatea cazurilor de diabet survenite în general sub vârsta de 40—45 de ani, dar apare uneori și după această vîrstă. Debutul este de obicei brutal (adesea prin comă inaugurală, precedată de simptomatologia clasică). Sindromul de denutriție azotată este totdeauna prezent și este pus în evidență prin hiperaminoacidemie, hiperaminoacidurie, excreție exagerată de azot, exagerarea coeficientului de imperfecție ureogenică.

În cadrul diabetului insulino-dependent deosebim *diabetul juvenil*, *diabetul adultului tînăr* sau *diabetul de maturitate insulino-dependent*.

Diabetul juvenil îl menționăm separat pentru că el constituie o formă clinică deosebită în cadrul diabetului zaharat insulino-dependent. Prin acest tip de diabet înțelegem forma clinică în care boala a debutat pînă la vîrsta de 18—20 de ani. Cazurile de diabet juvenil reprezintă în țara noastră circa 2,5—3% din numărul total de diabetici aflați în evidență.

După vîrsta debutului, distingem:

a) diabetul juvenil propriu-zis, care afectează persoane între 15 și 20 de ani și care din punct de vedere clinic este asemănător cu diabetul insulino-dependent al adultului tînăr;

b) diabetul infantil cuprinde formele clinice care debutează între 4 și 14 ani — perioadă de mare instabilitate a diabetului, datorită unor factori ca: dezvoltarea fizică, pubertatea, lipsa de supraveghere și absența unui regim corespunzător etc. În această perioadă acidocetozele și uneori comele hiper- și hipoglicemice sînt frecvente, iar maladiile infecțioase ca-

racteristice vîrstei pot agrava evoluția bolii;

c) diabetul copilului mic, între 0 și 4 ani, constituie o formă clinică foarte rară, ușor de tratat și la care diagnosticul este pus de obicei cu ocazia unei come inaugurale.

Așa cum s-a arătat, în ultimul timp diabetul copilului este considerat mai frecvent urmarea intervenției unui virus pancreatotrop și mai puțin a unor factori ereditari.

Diabetul insulino-independent este forma cea mai frecventă de diabet zaharat (60—70% din totalitatea cazurilor). Apare în general după vîrsta de 40—45 de ani, evoluează fără acidocetoză și fără denutriție azotată. Debutul este insidios, uneori imposibil de precizat anamnestice. Adesea este pus în evidență printr-un examen medical întîmplător sau datorită unei complicații a bolii (prurit vulvar, balanită, astenie genitală, tulburări menstruale, eczemă sau piodermită etc.).

Sindromul hiperglicemic, totdeauna prezent, se însoțește de o glicozurie variabilă. Toleranța la glucide depășește frecvent 110 g. Echilibrul azotat este normal.

În această formă, care nu necesită insulină pentru a se echilibra (se echilibrează prin tratament oral și regim sau numai prin regim alimentar), se întîlnesc frecvent maladii cronice degenerative (micro- și macroangiopatie diabetică, polinevrită etc.).

Diabetul senil are un caracter aparte, care îl deosebește etiopatogenic și terapeutic atît de diabetul de maturitate, cît și de cel juvenil.

Diabetul iatrogen apare ca o consecință a unui tratament prelungit cu steroizi, tiazide (diabet steroi-dic și diabet tiazidic) sau cu anti-concepționale. În general sînt forme benigne de diabet zaharat secundar, dobîndit, care nu necesită insulină

pentru a fi echilibrate și care dispar după întreruperea tratamentului.

Diabetul zaharat prin hiper corticism sau sindromul Cushing se caracterizează prin obezitate, hipertensiune arterială, hiperglicemie, virilism și osteoporoză. Se datorește unei hipersecreții prelungite de 11-oxisteroizi datorită unui adenom, carcinom sau hiperplazii bilaterale de corticosuprarenală. Dacă intervenția operatorie este posibilă, se pot obține ameliorări în toate cazurile, iar la peste 50% din bolnavi chiar dispariția tulburărilor de glicoreglare.

Complicațiile diabetului zaharat clinic manifest sînt fie manifestări acute (come diabetice sau hipoglicemice), datorite unei subdozări sau supradozări a necesităților de insulină sau indisciplinei bolnavului, fie manifestări degenerative cronice (retinopatie, maladie Kimmelstiel-Wilson, ateroscleroză cerebrală, arteriopatie a membrilor inferioare, coronaropatie etc.).

Coma diabetică acidocetozică reprezintă faza terminală a insuficienței totale de insulină. Este rezultatul unei acidoze metabolice primitiv-celulare și își are originea în tulburările profunde de metabolism intermediar, modificările extracelulare fiind secundare primelor. Originea inițială a tulburărilor se datorește insuficienței secretorii de insulină, fapt care are drept consecințe principale hiperglicemia și tulburările de gliconeogeneză, tulburări ale echilibrului acido-bazic (respectiv acidoza metabolică) și, în sfîrșit, modificări ale diverșilor factori endocrini contingenți (hipofizari, corticosuprarenali, medulosuprarenali etc.).

Clinic, în evoluția unei acidocetozе diabetice se deosebesc 4 stadii evolutive:

a) stadiul de acidocetoză incipientă — perioadă în care mecanismele de compensare sînt încă păstrate;

b) stadiul de acidocetoză moderată — perioadă în care există o scădere a pH-ului sanguin datorită scăderii rezervei alcaline;

c) stadiul de precomă, acidocetoză severă, în care este încă păstrată viața de relație;

d) stadiul de comă diabetică, caracterizat prin acidoză metabolică profundă, deshidratare accentuată și pierderea vieții de relație.

Din punct de vedere clinic, o comă diabetică este o stare de acidocetoză gravă, cu prostrație, stupoare, în care bolnavul pare a-și fi pierdut conștiința, dar răspunde la excitanții fizici puternici și numai după o evoluție mai îndelungată se instalează o comă profundă.

Un criteriu de diagnostic deosebit de important este prezența respirației Kussmaul — „dispnee sine materia” (cum era denumită clasic), cu mișcări ample și profunde, respirație zgomoasă. Acest tip de respirație traduce excitarea centrilor bulbari prin acidoză. Mirosul acetonіc al respirației confirmă diagnosticul de comă diabetică.

Putem afirma că o comă fără tulburări respiratorii ca cele descrise mai sus nu este comă diabetică.

Un alt criteriu de diagnostic al comei diabetice este deshidratarea importantă de tip celular și extracelular, prezentă întotdeauna.

La examenul neurologic al acestor come nu se găsesc semne nervoase de localizare. Reflexele sînt diminuate sau abolite.

Tensiunea arterială are tendință la scădere. Bolnavul prezintă hipotermie.

Din punct de vedere biologic, coma diabetică se caracterizează prin alterări grave ale unor constante biologice în sînge [rezervă alcalină scăzută (15—10 mEq bicarbonați %), pH scăzut (sub 7,10—6,9), pCO₂ scăzut (20—15 mmHg), Na⁺ scăzut (130—120 mEq⁰/100), K⁺ crescut (6—7 mEq⁰/100),

hiperglicemie (4—8 g⁰/₁₀₀), hipercetemie] și în urină [(prezența glicozuriei și cetonuriei intense, pH urinar scăzut (4,3—4,5), diureză crescută de tip osmotic etc.].

marcă atât la diabetul zaharat juvenil, cât și la diabetul de maturitate. De fapt, la diabetul juvenil se observă apariția majorității complicațiilor în primii 20 de ani de activitate, spre de-

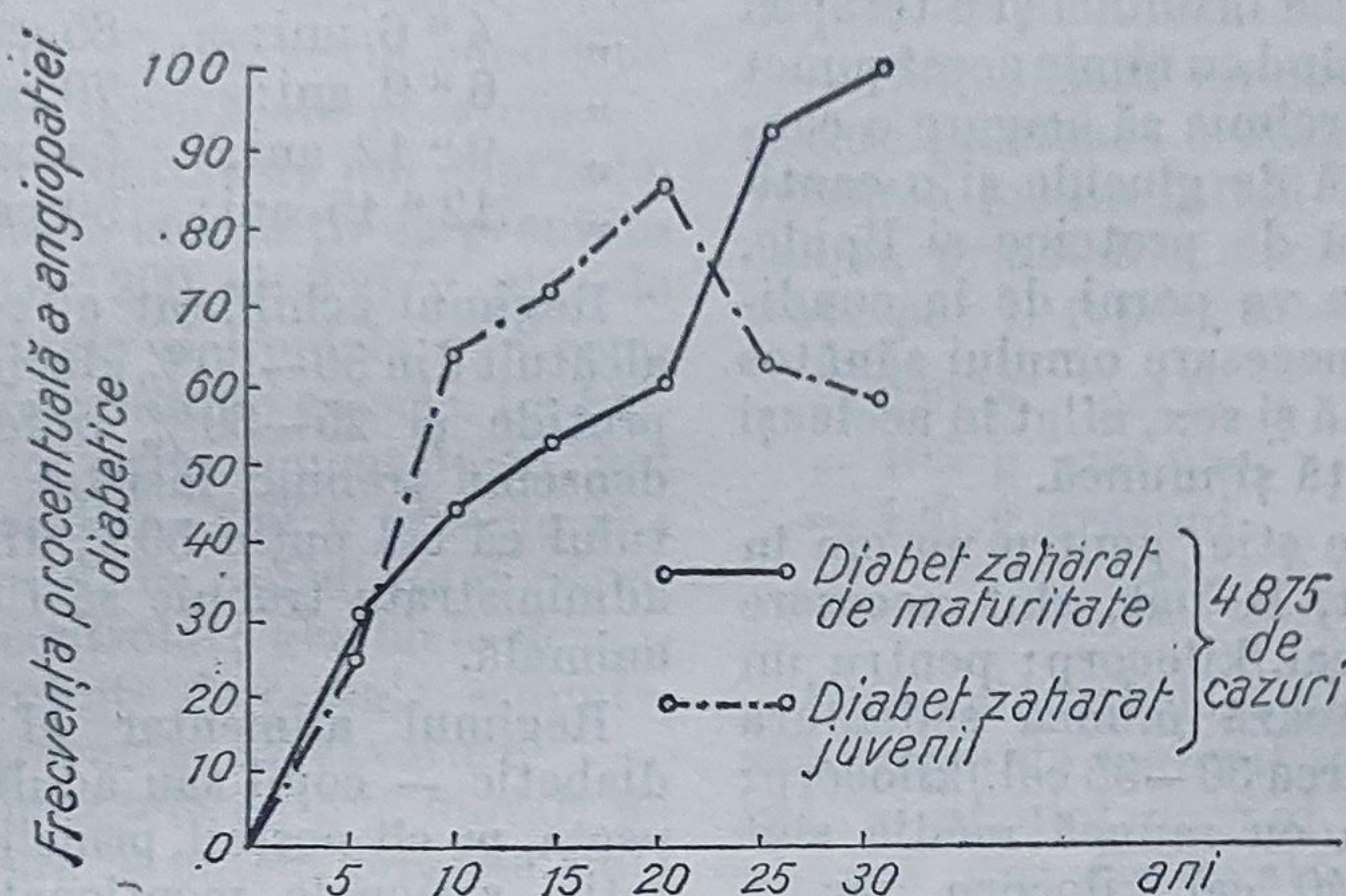


Fig. Nutr. — Metab. 5. — Frecvența angiopatiei diabetice în raport cu durata diabetului zaharat la formele juvenile și de maturitate (statistică proprie pe 4 875 de cazuri spitalizate).

Complicațiile vasculare degenerative — Angiopatia diabetică. Termenul de angiopatie diabetică trebuie înțeles ca fiind o noțiune mai largă, în a cărei sferă intră următoarele:

a) interesarea vaselor mari, macroangiopatia diabetică, arteriopatia diabetică, manifestările coronariene, unele accidente vasculare, cerebrale etc.;

b) interesarea vaselor mici, microangiopatia diabetică, în care se includ: glomeruloscleroza diabetică, retinopatia diabetică, unele manifestări cutanate, musculare, sau pot fi atribuite leziunilor vaselor mici și, foarte probabil, o parte din manifestările neuropatiei diabetice.

Un rol important în apariția angiopatiei diabetice îl are starea de echilibru metabolic al diabeticului pe perioade mai îndelungate. Complicația vasculară apare preponderent în primii 10 ani de evoluție a bolii. Acest fapt se re-

osebire de diabetul de maturitate, unde se constată că acestea continuă să se ivească și în fazele mai tardive ale bolii, așa cum reiese din cercetarea făcută de noi pe 4 875 de bolnavi (fig. Nutr.-Metab. 5).

Angiopatia diabetică, cu formele sale macro- și microangiopatia, are un caracter ubicuitar, interesând toate sectoarele circulației. Toate componentele pereților vasculari participă la realizarea tabloului angiopatic, deși această participare este inegală, de la caz la caz, uneori predominând modificările de membrană bazală, alteori cele endoteliale sau ale musculaturii vaselor.

Patogenia exactă a angiopatiei diabetice nu poate fi considerată ca definitiv elucidată. Un rol deosebit îl are, în prevenirea bolii, buna echilibrare a diabetului zaharat prin regim alimentar controlat și medicație antidiabetică corectă, la timp și competent administrată.

Tratamentul diabetului zaharat se bazează pe regim alimentar, insulină și/sau tratament oral.

Regimul alimentar în diabetul zaharat are o importanță deosebită, descoperirea insulinei și a terapiei orale nemodificând cu nimic acest punct de vedere. El trebuie să asigure o cantitate suficientă de glucide și o cantitate echilibrată de proteine și lipide. Ca principiu se va porni de la condițiile de hrană necesare omului sănătos de aceeași vîrstă și sex, aflat în aceleași condiții de viață și muncă.

După cum se știe, pentru un om în repaus absolut, la pat, sînt necesare zilnic 20—25 cal./kilocorp; pentru un om care prestează muncă sedentară sînt necesare circa 30—35 cal./kilocorp; pentru un om cu muncă medie sînt necesare 35—40 cal./kilocorp, iar în caz de muncă grea circa 40—45 cal./kilocorp. Numai în cazuri excepționale de muncă foarte grea se pot administra 50—60 cal./kilocorp. De asemenea, peste vîrsta de 45—50 de ani cantitatea calorică globală calculată la greutatea ideală se va reduce cu circa 10%, pentru a evita eventuala creștere ponderală. Repartiția rațională a principiilor alimentare este de 55—60% pentru glucide, 25—30% pentru lipide și de 11—15% pentru proteine. Din cantitatea totală de proteine, cel puțin 50% vor fi proteine de origine animală, proteine cu valoare biologică mare; din cantitatea totală de lipide, numai 1/3 pînă la 1/2 vor fi administrate sub formă de grăsimi de origine vegetală, restul fiind grăsimi de origine animală. Glucidele preferate sînt cele provenite din semințe, rădăcinoase etc. și mai puțin cele rafinate sau semirafinate.

La copilul diabetic se va ține seama de faptul că organismul său este în continuă dezvoltare, cu modificări hormonale care necesită o permanentă adaptare a tratamentului.

Nevoile energetice ale copilului sănătos, în raport cu vîrsta, sînt următoarele:

între 2 și 5 ani:	100—110 cal./kilocorp
„ 4 „ 6 ani:	85 cal./kilocorp
„ 6 „ 9 ani:	70 cal./kilocorp
„ 9 „ 12 ani:	55 cal./kilocorp
„ 12 „ 15 ani:	50 cal./kilocorp

Regimul echilibrat al copilului este alcătuit din 50—60% glucide, 15—20% protide și 25—30% lipide. În mod deosebit trebuie insistat asupra faptului că cel puțin 50% din proteinele administrate trebuie să fie de origine animală.

Regimul alimentar al bolnavului diabetic — copil sau adult — va respecta, pe cît posibil, principiile alimentației raționale menționate mai sus. Dealtfel, diabetologii au ajuns la concluzia că regimul în diabet trebuie să fie compus din 40% glucide, 20% proteine și 40% lipide. La copii cantitatea de glucide poate să fie crescută pînă la 45 sau chiar 50%, iar cea de lipide mai scăzută.

În prescrierea regimului se va ține seama în primul rînd de toleranța la glucide a bolnavului.

Stabilirea toleranței la glucide se face prin administrarea unui regim cu cantitate fixă de glucide timp de 2—3 zile — perioadă în care se va colecta sistematic urina pe 24 de ore, determinîndu-se cantitatea de glucoză eliminată. Se va calcula media zilnică a glicozuriei pe 3 zile. Astfel, dacă un bolnav care a ingerat zilnic 200 g glucide elimină în prima zi 60 g glucoză, în a 2-a 80 g, iar în a 3-a 70 g, media zilnică a glicozuriei este de 70 g, iar toleranța la glucide a bolnavului va reieși din următoarea relație: $200 - 70 = 130$ g glucide. Dacă bolnavul examinat este un vechi diabetic insulino-dependent la care tratamentul nu poate fi întrerupt și dacă acest tratament constă din 40 u.I.O., administrate zil-

nic, toleranța aceluiași bolnav este calculată scăzând și glucidele echilibrate cu ajutorul insulinei ($40 \times 2 = 80$ g glucide), adică: $130 - 80 = 50$ g glucide.

După calculul toleranței la glucide se va alcătui regimul bolnavului, ținându-se seama de vîrsta, sexul, condițiile de viață și de muncă ale acestuia.

Regimul preconizat de noi cuprinde, în mod obișnuit, la adulții cu greutate normală, între 200 și 250 g glucide zilnic. Proteinele și lipidele vor completa restul necesarului caloric. La bolnavii diabetici supraponderali se pot administra și 120—150 g glucide sau chiar mai puțin în cadrul unui regim hipocaloric controlat; glucidele permise vor fi furnizate de cereale, semințe, rădăcinoase, fructe, zarzavaturi.

Astfel, alimentele cu 5% hidrați de carbon pe care le putem prescrie sînt: varza, conopida, sparanghelul, lăptucile, spanacul, stevia, păpădia, andivele, ardeii grași, pătlăgelele, vinetele, dovleceii, bamele, castraveții, fasolea verde, ridichile, roșiile, ciupercile etc.

Legumele care conțin 10% hidrați de carbon sînt: morcovii, ceapa, prazul, sfecla, țelina, fasolea țucără, mazărea verde proaspătă.

Legumele care conțin 20% hidrați de carbon sînt: cartoful, fasolea uscată fiartă, linteă fiartă, mazărea boabe fiartă.

Dintre fructe, menționăm pe cele cu 10% glucide — fragii, căpșunile, portocalele, mandarinele, merele, piersicile, vișinele, cireșele, gutuile — și pe cele cu 20% — bananele, perele pergamote, prunele uscate și strugurii. (Unele fructe au 15% glucide ca: merele ionatane, prunele coapte).

Celelalte alimente mai frecvent utilizate au următorul conținut în glucide:

— Mămăliga	12%
— Pastele făinoase (cîntărite fierte)	20%
— Cartofii fierți sau copti	20%
— Pîinea	50%

Cunoscînd cantitatea în glucide a alimentelor, este ușor de prescris regimul bolnavului cu diabet.

Completarea calorică a regimului acestor bolnavi se face cu proteine și lipide, așa cum s-a arătat anterior.

Astfel, pentru un individ de 70 kg și care prestează o muncă semigrea, la valoarea medie totală în jur de 2 400 cal./zi, principiile alimentare administrate pot fi repartizate astfel:

— 220 g glucide	— 880 cal.
— 105 g proteine	— 420 cal.
— 120 g grăsimi	— 1 080 cal.
TOTAL: 2 380 cal.	

Regimul diabeticului tinde deci să se apropie de regimul echilibrat, rațional, al omului normal. Cantitatea de glucide ușor diminuată (omul sănătos consumă în medie 300—400 g glucide zilnic) nu este un impediment și nici nu dăunează echilibrului metabolic al bolnavului.

Acest regim va fi modificat în anumite stări fiziologice (sarcină, alăptare) sau patologice.

Repartiția alimentației în cursul zilei va fi fracționată în 5—6 mese; în cazul cînd bolnavul face tratament cu insulină ordinară va primi cîte o priză de insulină numai înaintea meselor principale (dimineața, prînz și seara), în raport cu toleranța sa la glucide.

Cînd tratamentul constă într-o singură injecție de insulină cu acțiune lentă, bolnavul va mînce obligatoriu 5—6 mese zilnic, cu o distanță între ele de circa 3 ore. Cantitatea cea mai mare de glucide va fi administrată astfel, încît resorbția lor intestinală să coincidă cu vîrful maxim de acțiune hipoglicemiantă a insulinei.

Fructele și legumele vor ocupa un loc important în alimentația diabeticului, datorită bogăției lor în săruri de potasiu și vitamine. În cazul complicațiilor renale, acestea vor trebui să facă obiectul regimului de bază, pîinea

fiind înlocuită în cea mai mare parte cu cartofi.

În diabetul cu diverse complicații regimul va fi prescris de la caz la caz, în raport cu maladia supraadăugată.

Insulinoterapia. Insulina rășină, în continuare, unul dintre mijloacele cele mai bune de echilibrare a metabolismelor intermediare în diabetul zaharat la peste 25—35% dintre bolnavi. Există astăzi un număr important de varietăți de insulină.

Dintre cele mai importante insuline folosite la noi în țară menționăm:

a) *insulinele cu acțiune rapidă*: insulina ordinară,

b) *insulinele cu acțiune lentă*: — insuline cu acțiune intermediară (11—12 ore): Komb-insulin (Hoechst), Izo-phanzinc-insulin, Hg-Insulin S (Hoechst), Di-insulina, Insulina monocomponent semilentă;

— insuline cu *acțiune prelungită* (20—24 ore): protamin-zinc-insulina (Globin-zinc-insulina), zinc-insulina (novolentă, novo-ultralentă), Long-Insulina (Hoechst), insulina monocomponent lentă (Monotard).

a) Insulina cu acțiune rapidă folosită la noi în țară este insulina ordinară (sau obișnuită) — soluție de insulină cristalizată — extrasă din pancreasul de vacă sau de porc. Cristalizarea insulinei a fost pusă la punct de Abel și Scott (1924). Prin cristalizare și recristalizare se reușesc purificarea insulinei și eliminarea în parte a proteinelor străine, în particular a glucagonului.

Dintr-un kilogram de pancreas se extrag circa 100 mg insulină (2 400 u.i.). Insulina se măsoară în unități: o unitate este cantitatea de extract insular, care, administrată unui iepure sănătos de circa 2 kg, după 24 de ore de foame, îi produce o scădere a glicemiei până la 45 mg%.

Din această observație rezultă următoarele:

— preparatele de I.O. sînt soluții cu pH-ul acid de 2,5—2,8 (singurele soluții stabile);

— înainte de a fi folosită de țesuturi, I.O. injectată suferă un proces de neutralizare trecînd de la pH-ul 2,5 la pH-ul 7,5; precipită la pH-ul 5,4, se redizolvă treptat și se reabsoarbe mai lent;

— prepararea unor insuline cu efect mai lent se face prin stabilirea unui pH la care acestea devin insolubile în țesuturi, necesitînd un timp mai îndelungat pentru solubilizare și, deci, reabsorbindu-se mult mai lent.

Preparatele de insulină ordinară existente în comerț sînt soluții limpezi la pH-ul 2,5—2,8, prezentate în flacoane de 5 ml la concentrația de 40 u.I.O./ml (200 u.I.O./flacon).

Există preparate de insulină ordinară produse de firme străine în flacoane de 10 ml conținînd 20,40 sau 80 u.I.O. insulină/ml. Acest lucru trebuie cunoscut de către medicul practician sau de către bolnav pentru a nu greși cantitatea de insulină administrată. Insulina are un termen de valabilitate care figurează pe flacon.

De obicei insulina existentă în comerț se prepară din pancreas de bovine sau de porcine. Insulina frecvent folosită este cea de bovine, insulina de porcine fiind utilizată de rezervă, mai ales în rezistențele la insulină. Pentru acest motiv ar fi o greșeală ca insulinele să se prepare din amestecul celor două tipuri (bovine și porcine), întrucît în cazul rezistenței la unul din tipurile de insulină posibilitățile terapeutice sînt diminuate.

Tratamentul cu I.O. se face prin injectarea subcutanată sau intravenoasă a cantității stabilite de medic. Calea intramusculară a fost părăsită datorită imposibilității unui control eficace al acțiunii terapeutice. Insulina nu poate fi administrată oral, deoarece este distrusă în mediul acid.

Flaconul de insulină se păstrează la rece (între 4 și 7°), evitînd bineînțeles înghețatul. Înainte de a fi folosit, flaconul va fi încălzit în mînă, întrucît injectarea de soluție rece provoacă dureri.

Trebuie reamintit faptul că alcoolul inactivează insulina. De aceea seringă și acul sînt dezinfectate prin fierbere. Injectarea substanței se va face numai după evaporarea alcoolului și ștergerea pielii cu un tampon de vată sterilizat prin fierbere.

Administrarea subcutanată se face cu circa 20—30 de minute înaintea meselor. Insulina ordinară devine activă la 20—30 de minute, are un maximum de acțiune între 2 și 4 ore, acțiunea sa dispărînd la 6—8 ore de la injectare.

Calea i.v. este folosită în caz de comă diabetică. Acțiunea este imediată, devine maximă între 30 și 60 de minute și dispare după circa 90 de minute.

Cantitatea de insulină prescrisă zilnic este în raport cu toleranța la glucide, rația de glucide administrate la o masă și, eventual, sensibilitatea la insulină a bolnavului.

Calculul necesității de insulină se face așa cum s-a arătat anterior, pentru un om cu pragul renal la glucoză normal, în raport cu cantitatea de glucoză eliminată în urina din 24 de ore, și anume pentru 2 g glucoză eliminată este necesar 1 u.I.O. Acest calcul nu trebuie făcut la întreaga cantitate de glucoză eliminată în urină. Pentru a evita eventualele hipoglicemii terapeutice este indicată menținerea unei glicozurii de control de 10—15 g în urina din 24 de ore. La diabeticii în vîrstă adesea pragul renal este mai crescut, iar glicozuria nu mai poate fi considerată un test de echilibrare a diabetului.

Repartiția insulinei se face în raport cu necesarul de insulină pe 24 de ore și cu cantitatea de glucide admi-

nistrate la masa respectivă. Se indică, indiferent de cantitatea de insulină necesară, ca administrarea prizelor de insulină ordinară să se facă înaintea fiecărei mese principale (dimineața, prînz și seara), doza de insulină de dimineață să fie mai mare sau egală cu cea de la prînz și mai mare decît cea administrată înaintea mesei de seară. Astfel, la un necesar de 60 u.i. I.O. preconizăm 24 u. dimineața, 20 u. la prînz și 16 u. seara sau, în unele cazuri, 22 — 24 — 14 u. Această atitudine este impusă de faptul că dimineața cantitatea de acizi grași și de cortisol circulant este mult mai mare, fapt care creează o anumită insulino-rezistență periferică (Colloard). De asemenea, nu trebuie ca distanța dintre masa de seară și cea de dimineață să fie prea mare, fiindcă există pericolul decompensării din timpul nopții.

Avînd în vedere dezechilibrul care survine în timpul nopții, uneori este indicat să se administreze o a 4-a priză de insulină ordinară în cursul nopții, de preferință între orele 1 și 2. Este de dorit ca în această situație bolnavul să ingereze o anumită cantitate de glucide (sub forma unui pahar cu lapte dulce).

Totuși, cînd cantitatea de I.O. necesară echilibrării diabetului depășește 70—80 u.I.O., este indicat să se recurgă la înlocuirea sa cu formele lente ale insulinei, care prezintă următoarele avantaje:

— din cauza resorbției lente, acțiunea poate dura mai multe ore (12 ore în cazul insulinelor medii; 20—24 de ore în cazul insulinelor lente); din aceeași cauză se pot administra numai 60—70% din cantitatea necesară de I.O.;

— insulinele lente se pot administra într-una sau maximum două injecții (insulinele medii).

b) *Insulinele lente* cu acțiune prelungită trebuie să prezinte următoarele proprietăți:

- să aibă acțiune imediată, prelungită, uniformă și constantă;
- să se resoarbă regulat;
- să nu necesite decît una, maximum două injecții pe zi pentru echilibrarea diabetului;
- să aibă maximum de acțiune după cele două mese principale;
- să fie bine tolerate.

Se cunosc azi două metode pentru obținerea unei insuline cu efect prelungit:

— prima constă în prepararea unei insuline insolubile în țesuturi, care devine posibilă dacă se realizează precipitarea insulinei la un pH neutru al țesuturilor, în locul precipitării la pH-ul 5;

— alta constă în blocarea anumitor acizi aminați ai insulinei, întîrziînd astfel eliberarea sub formă activă și fără modificarea pH-ului solubilității.

Insulinele lente se grupează din punctul de vedere al sistemului de preparare în trei tipuri: *protamin-insulinele*, *di-insulinele* și *zinc-insulinele*.

Protamin-insulinele rezultă din formarea unui complex proteic insolubil la un pH neutru. Protaminele sînt proteine alcaline cu pH-ul 10—12, iar prin combinarea lor cu insulina se ajunge la protamin-insulină. La pH-ul 7,5 se obține o suspensie insolubilă. În țesuturi, eliberarea insulinei se face treptat prin ruperea ei de protamină. Acțiunea începe la 2 ore, cu un maximum la 6—12 ore, dispariția ei înregistrîndu-se la 18—20 de ore.

Există două variante ale acestor protamin-insuline: insulin-histona și insulin-globina.

Di-insulinele se fabrică după metoda blocajului acizilor aminați, pusă la punct de Hallas-Miller. Nu există modificări ale pH-ului de solubilitate. Acizii aminați sînt blocați cu izocianăți, rezultînd o izoinsulină la pH-ul 2,8 miscibilă cu I.O.

Izoinsulinele se întrebuintează numai în amestec cu I.O. — sînt deci di-insuline. Di-insulinele sînt soluții limpezi la pH-ul 2,8, dozate la 40 u./ml. Se injectează s.c. Acțiunea lor este rapidă (o jumătate de oră, ca la I.O.), cu un maximum la 2—6 ore, dispărînd în 12—14 ore.

Aceste insuline au avantajul că nu conțin o proteină străină și sînt foarte indicate în diabetul care necesită două injecții pe zi.

Insulinele combinate cu zinc (zinc-insulinele) sînt puse la punct de Petersen și Schlichtkrull, pe baza principiului modificării pH-ului de precipitare.

S-a observat că protamina nu este strict necesară pentru obținerea unei insuline insolubile în țesuturi. Simpla adăugare de zinc, în doze fiziologice, la insulinele foarte purificate (în prezența unui tampon acetat) este suficientă pentru prepararea zinc-insulinei. Astfel preparată, o suspensie de insulină rămîne stabilă și insolubilă la pH-ul 7,5, deci lent resorbabilă. Resorbția sa nu este de tip enzimatic, ci de tip fizico-chimic, fiind dependentă de condițiile tisulare locale.

După cum insulina folosită este amorfă sau cristalizată, prelungirea acțiunii sale diferă: 12—14 ore, pentru cea amorfă; 20—30 de ore, pentru cea cristalizată.

Din amestecul acestor două tipuri de insuline rezultă *zinc-insulina mixtă*. Această insulină — amestec de 30% pentru forma amorfă și 70% pentru cea cristalină — începe să acționeze la 1 1/2—2 ore după injectare, acțiune care devine maximă între 7 și 15 ore și se prelungește pe un interval cuprins între 18 și 24 ore de la injectare. Acțiunea sa se instalează destul de rapid și acoperă un interval de 18—24 de ore. Dar uneori este insuficientă pentru 24 ore. Pentru completare, în ultimul timp am introdus în unele cazuri insulina ordinară în-

întea mesei de dimineată și insulina novo-lentă cu 2 ore înainte de prânz, cu rezultate bune în acele cazuri care nu se echilibrau numai printr-o singură injecție de insulină novo-lentă.

*

Cîteva probleme practice legate de tratamentul cu insuline este necesar a fi cunoscute atât de către medic, cât și de către pacient.

— Insulinele vor fi păstrate la rece (4—7°) în locuri uscate, ferite de îngheț. Insulina păstrată la temperatura camerei își pierde din activitate.

— Toate insulinele sub formă de suspensii trebuie bine agitate înainte de a se trage insulina în seringă.

— Insulina trasă în seringă se injectează imediat pentru a nu precipita cristale pe seringă.

— Singura insulină care se poate injecta i.v. în caz de comă este insulina ordinară. Toate celelalte insuline se injectează numai subcutanat.

— Există unii autori care consideră că în perfuziile cu ser glucozat care se fac uneori bolnavilor diabetici nu este indicat a se introduce insulină pe motiv că aceasta ar precipita și adera la peretele flaconului (fapt real de altfel) sau ar fi antrenată brutal în circulație. Pe baza experienței noastre considerăm că nu există pericole care să contraindica o astfel de atitudine terapeutică. Rezultatele obținute de noi au fost totdeauna bune (în tratamentul comelor diabetice).

— Atunci cînd se fac amestecuri de insuline — insulină ordinară cu alte insuline lente ca protamin-insulina, depôt-insulina etc. (insulinele cu zinc nu se pot amesteca decît între ele) — este bine ca amestecul să se efectueze în momentul injectării, mai ales atunci cînd insulinele respective au un pH diferit.

*

Cînd bolnavul cu diabet zaharat își face singur injecțiile cu insulină, i se va atrage atenția asupra tipului de seringă folosit, asupra felului cum se păstrează seringă, asupra locului unde și asupra momentului cînd se face injecția.

Seringa utilizată este aceea de 1—2 ml. În cazul seringii de 1 ml, fiecare diviziune corespunde la 4 u.i., iar întreaga seringă la 40 u.i. Cînd seringă este de 2 ml, fiecare din cele 10 diviziuni corespunde la 8 u.i. (în cazuri cu diviziuni mai frecvente, o diviziune poate corespunde la 2 sau chiar 1 u. insulină).

Seringa se va fierbe zilnic, cel puțin o dată, timp de 30 de minute din momentul cînd apa începe să fiarbă. Între o injecție și alta, seringă poate fi păstrată în alcool, însă pentru fiecare injecție acul folosit trebuie să fie sterilizat prin fierbere. În cazul în care seringă se păstrează în alcool, trebuie avut grijă ca înainte să fie spălată cu apă distilată, avînd în vedere că alcoolul inactivează insulina.

Bolnavul se va spăla pe mîini înainte de fiecare injecție, va șterge bine cu alcool medicinal locul de injectare (lăsîndu-l să se usuce prin evaporare), după care se va injecta s.c. cantitatea necesară de insulină.

Locul de injectare este bine să fie schimbat în permanență.

Efectele secundare ale tratamentului cu insulină. Dintre efectele secundare cele mai importante pe care le poate provoca insulina la un diabetic trebuie menționate:

1. *Reacțiile alergice.* Alergia la insulină apare frecvent de la prima injecție, într-o proporție care variază de la 10 la 20%.

Din punct de vedere clinic se manifestă sub două forme:

— papulă eritematoasă care apare la punctul de injectare a insulinei,

variabilă ca întindere și care poate să dispară după un timp variabil;

— nodul indurat subcutanat, indolor, localizat la punctul de injectare și care poate conduce la lipodistrofii.

După un timp variabil aceste manifestări pot să dispară.

Se descrie uneori, într-o proporție care variază între 3 și 8%, o reacție alergică generalizată manifestată prin: urticarie pe pleoape și pe față, eritem scarlatiniform generalizat, atingerea mucoasei labiale sau linguale, greață, vărsături, dureri abdominale, tulburări respiratorii, tulburări cardiovasculare (tahicardie, palpitații etc.); această stare alergică nu declanșează nici astm, nici rinită, nici eczemă. Se datorește unei reagine care poate fi pusă în evidență prin teste cutanate.

Reacția nu este determinată de prezența impurităților, ci de molecula de insulină însăși. Insulinele bovine sînt mai alergizante decît cele porcine sau umane.

În aceste cazuri este indicată schimbarea insulinei (insulina de porc sau umană, în locul celei bovine).

Nu există nici un paralelism între alerggia la insulină și insulino-rezistență.

2. Insulino-rezistența. Se înțelege prin insulino-rezistență starea de hiposensibilitate la insulină sau, după cum consideră Besançon, insulino-rezistenței sînt acei bolnavi diabetici care necesită pentru echilibrare mai mult de 200 u.I.O. De asemenea, se poate considera insulino-rezistență și situația în care, după injectarea i.v. de 12 u.I.O., scăderea glicemiei nu depășește 30% din valoarea glicemiei de bază și durează mai puțin de 45 de minute. Pfeiffer consideră că dacă necesarul de insulină depășește 60 u.I.O. zilnic, este vorba de o insulino-rezistență.

Insulino-rezistența poate să depindă de diverse mecanisme ca:

— hiposensibilitatea la insulină datorită unei infecții sau acidoze cu modificarea pH-ului intra- și extracelular;

— ruperea unui echilibru de comandă hormonală a glicemiei în profitul unui hormon hiperglicemiant (glucocorticoizi, STH, hipersecreție de catecolamie, hipertiroidie etc.);

— tulburarea ionilor al căror metabolism este legat de cel al glucidelor: Na^+ , PO_4^{3-} , K^+ (deficitul de K^+ favorizează în mod deosebit insulino-rezistența);

— mecanisme imunologice — această formă de insulino-rezistență este aceea care necesită din ce în ce mai multă insulină pentru a fi echilibrată. Cîteodată sînt necesare mii de unități I.O. zilnic. Studiul factorilor inhibitori ai acțiunii hipoglicemiente a insulinei a pus în evidență anticorpii anti-insulină și faptul că insulina exogenă are proprietăți antigenice ca oricare proteină străină. În raport cu cantitatea de insulină fixată de anticorpi, o cantitate variabilă de insulină devine inutilizabilă. Reacția anticorp-insulină este reversibilă. De aceea eliberarea de insulină din aceste complexe poate provoca, uneori, o hipoglicemie tardivă.

Tratamentul insulino-rezistenței va fi etiologic. Se va suprima cauza, acolo unde este posibil.

În formele imunologice se va încerca, în primul rînd, schimbarea tipului de insulină. În loc de insulina provenită de la vacă, se va administra insulina de porc în cantități mici și repetate.

Tratamentul cu corticoizi este considerat de cei mai mulți ca eficient. Se administrează cortizon (Prednison, 100 mg/zi), timp de 8—10 zile. În această perioadă dozele de insulină folosite sînt și mai mari. După aceea se pot reduce atît dozele de Prednison, cît și cele de insulină. Tratamentul cu corticosteroizi poate determina

instalarea unei insulino-sensibilități normale; alteori, este necesar să se continue cu doze mici de Prednison (5—40 mg/zi), timp de mai multe săptămâni.

3. *Hipoglicemia* este cel mai frecvent accident provocat de insulină la diabetici. Se va descrie pe larg în capitolul referitor la hipoglicemii.

4. *Lipodistrofia insulinică* se întâlnește destul de frecvent. Din punct de vedere clinic se prezintă sub două forme: *hipertrofică* și *atrofică*.

Formele hipertrofice sînt destul de rare. Sediul lor este la locul de injectare — cel mai adesea fesier sau cru-ral — și sînt asemănătoare cu lipoamele dure. Uneori sînt etalate și difuze, dar cel mai adesea sînt delimitate, avînd forma unei emisfere apla-tizate.

Formele atrofice se întîlnesc fie izo-lat, fie combinate cu formele hiper-trofice. Se găsesc pe fese, coapse etc. Au aspectul unor plăci deprimare „în chiuvetă“, a căror suprafață variază de la 1 cm² la un lat de palmă. La suprafață pielea este fie de aspect normal, fie lasă impresia că este mai subțire și că aderă în profunzime. La palpare se observă dispariția panicu-lului adipos, pielea pîrînd lipită de fasciculele musculare. Atrofiile insu-linice sînt de obicei indolore, cu tegu-mente puțin sensibile, ca și cum ar fi anesteziate; uneori, însă, sînt foarte dureroase.

Apariția fenomenelor atrofice va fi prevenită prin schimbarea perman-entă a locului de injectare. O altă măsură profilactică constă în a aso-cia hialuronidaza la insulină; aceasta nu modifică eficacitatea insulinei și are avantajul că acționează asupra nodulilor hipertrofici în curs de for-mare. Tratamentul cu α -chemotrip-sină, local, ne-a dat rezultate foarte bune.

5. *Tulburările de vedere* care apar uneori la bolnavii care fac insulină

se datoresc unor alterări fizice ale refracției cristaliene. Tulburările sînt reversibile într-un timp de 10—12 zile, fără a se face un tratament spe-cial. Uneori, aceste tulburări de vede-re pot ascunde o retinopatie.

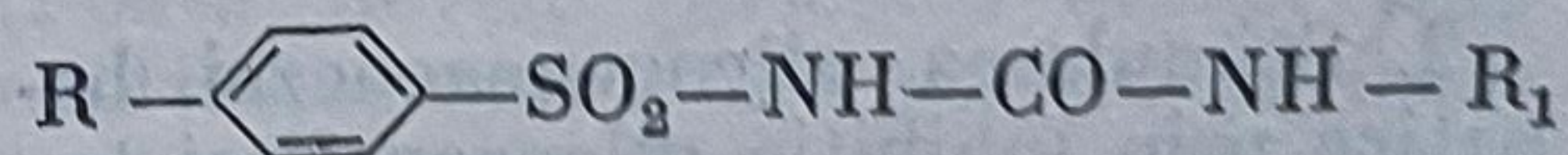
Tratamentul oral. După circa 20 de ani de experiență, conclu-ziile diverșilor cercetători au devenit aproape identice asupra tratamentu-lui oral în diabetul zaharat, atît în ceea ce privește indicațiile, cît și modul de acțiune.

Conform statisticii lui Dolger, 10% dintre diabetici sînt echilibrați numai prin regim, 70% prin regim și trata-ment oral și numai restul de 20% prin regim și insulină. Pe statistica Centrului de nutriție și boli meta-bolice din București procentul celor echilibrați prin regim alimentar este de 14, prin regim alimentar și tra-tament oral, de 54, iar prin regim alimentar și insulină, de 32.

Dacă ne referim la aceste date sînt suficiente motive pentru a atesta im-portanța tratamentului oral în dia-betul zaharat.

Medicația orală a diabetului este constituită din sulfamide hipoglice-miante, pe de o parte, și din bigua-nide — derivați ai guanidinei — pe de altă parte.

A. *Sulfamidele hipoglicemiante* (SH) sînt substanțe chimice derivate din aril-sulfonil-uree, cu următoarea struc-tură chimică:



După natura radicalului R, care conferă proprietățile hipoglicemiante, astăzi există mai multe grupe de sul-famide hipoglicemiante:

Generația I:

— Carbutamida — cunoscută în comerț sub numele de BZ₅₅, Invenol, Glucidoral, Bucarban, Nadisan, Dia-betin, Glucofren, Antisucin;

- Tolbutamida- D860 — Rastinon, Tolbutamid, Dolipol, Tolglibutamid, -Orinase, Diabuton etc.;
- Fenbutamida — Diaperos;
- Clorpropamida — P₆₀₇ — Diabinèse, Meldian, Oradian, Diabetabo;
- Acetohexamida — Dymelor.

Generația a II-a

- Tolcyclamid — K 386 — Cicloral, Diaboral;
- Metahexamid — S 1600 — Eugycin, Glyhexylamid, Izodian;
- Glybutiazol — Glipasol;
- Glycodiazin — Redul, Gondafon;
- Tolazamide — Tolinase, Norlycin;
- Glibenclamid — Daonil, Euglucon, Benclamid;
- Glidiazinamid — Minidiab;
- Glurenorm.

Modul de acțiune a sulfamidelor hipoglicemizante este controversat, însă un lucru este sigur, și anume: *pentru ca acestea să acționeze, prezența pancreasului este necesară.*

Dintre nenumăratele ipoteze propuse sînt demne de reținut următoarele:

1. Acțiunea de stimulare a secreției de insulină la nivelul celulelor din insulele Langerhans, dovedită de Loubatières și confirmată ulterior de alți cercetători (Duncan și Baird, Oakley etc.). Sulfamidele măresc și permeabilitatea de membrană la insulina endogenă.

2. Stimularea glicogenogenezei hepatice prin inhibiția glicogenolizei hepatice. Scade secreția de glucoză hepatică și, în același timp, stimulează glucogenopenia pornind de la glucozo-6-fosfat.

3. SH ar avea o acțiune de potențare a activității insulinei periferice (existentă în circulație de obicei în cantitate mare la acești diabetici, dar inactivă).

Mecanismul ar consta în trecerea insulinei de pe legătura inactivantă a β - și γ -globulinelor pe legătura activantă a α_1 -, α_2 -globulinelor și serumalbuminelor.

4. SH ar activa șuntul pentozofosfat, crescînd sinteza de acizi grași la nivelul țesutului. În ultimul timp se consideră că intervenția SH în metabolismul glucidelor este mult mai profundă. Astfel ele activează procesele oxidative, diminuînd produșii catabolismului anaerob și crescînd nivelul citratului citoplasmatic. De asemenea, ar activa acțiunea succindehidrogenazelor și citocromoxidazelor și, deci, procesul de fosforilare oxidativă.

Indicațiile sulfamidelor hipoglicemizante. SH au indicație majoră în diabetul zaharat stabil al adultului care a debutat după 40 de ani și, în special, în formele insulino-independente. Se poate face următoarea afirmație: cu cît necesitățile de insulină pentru echilibrarea acestor forme de diabet zaharat sînt mai mici, cu atît posibilitatea de a fi echilibrat cu SH este mai mare.

SH sînt adesea ineficiente. Acest fapt poate trece mult timp neobservat, întrucît diabetul zaharat de maturitate insulino-independent se manifestă rareori prin cetoză sau acidocetoză. Dezechilibrul prelungit al acestor forme de diabet se găsește însă la originea complicațiilor grave degenerative, de tipul angiopatiei diabetice (întîlnită la 70% dintre acești bolnavi).

Adeseori, chiar dacă sînt active la început, după o perioadă ce variază între 3 și 10 ani, SH devin inactive. Acest aspect, necunoscut la timp, face ca medicul și bolnavul să persiste într-o terapie ineficientă, soldată cu complicații degenerative ireversibile.

În diabetul zaharat cu insuficiență renală se observă frecvent apariția

unor hipoglicemii grave la cantități mici de SH.

Contraindicațiile SH sînt următoarele:

- diabetul juvenil;
- diabetul insulino-dependent al adultului tînr sau chiar al celui trecut de 40 de ani;
- diabetul instabil;
- diabetul asociat cu hipertiroidie sau insuficiență ovariană;
- diabetul de denutriție mare;
- diabetul cu acidoză;
- diabetul cu complicații infecțioase;
- interferența diabetului cu o intervenție chirurgicală;
- diabetul cu insuficiență renală sau hepatită gravă;
- diabetul la femeia însărcinată;
- în cazul accidentelor alergice;
- diabetul senil insulino-dependent.

Posologie. SH se administrează singure sau în combinație cu biguanidele, care le potențează și le prelungesc acțiunea.

Înainte de începerea tratamentului este preferabil să se testeze sensibilitatea la SH.

Aceasta se face prin administrarea a 3 g Tolbutamid dimineața pe nemîncate, la un bolnav care nu a făcut înainte acest tratament. Înainte și după ce bolnavul a ingerat Tolbutamidul se recoltează sînge pentru dozarea glicemiei (*à jeun*, la 2 și la 4 ore după ingestia de Tolbutamid). Dacă glicemia scade cu 40% față de glicemia *à jeun*, acțiunea sulfamidei este bună; dacă scade între 30 și 40%, este dubioasă; dacă scade sub 30%, sulfamida este inefficientă.

O altă metodă folosită în clinică, însă de durată mai lungă, este prin administrarea în prima zi a unei doze de atac maxime — 3 g în cazul Tolbutamidului —, fracționată în 3 prize a cîte 1 g; doza administrată se scade zilnic cu cîte 0,5 g, pînă se ajunge la 1,5 g sau mai puțin — con-

siderată doză de întreținere. În general, doza de întreținere este jumătate din doza de atac. Dacă sulfamida este activă, atunci diabetul se echilibrează cu această doză.

Doza de întreținere variază în raport cu forma de diabet zaharat, toleranța la glucide și cu sulfamida întrebuințată. La Tolbutamid doza de întreținere variază între 0,5 și 2 g/zi; la Carbutamid aceasta este de 0,5—1 g/zi; pentru Diabinèse doza de întreținere este de 1/2—1 tabl./zi (1 tbl. = 250 mg). La Diaperos este de 0,5 — 1 g/zi, iar la Acetohexamid variază între 0,250 și 1,5 g.

În ultimul timp, descoperirea sulfamidelor hipoglicemiante din generația a II-a a pus la dispoziția diabeticilor o medicație cu o putere hipoglicemiantă mai mare (înlocuind pînă la 40 u.i. insulină ordinară).

Glibenclamida (Daonil, Euglucon ș.a.) este hipoglicemiant în doze cu mult mai mici decît celelalte sulfamide hipoglicemiante (5 mg Daonil = 1 g Tolbutamid = 0,50 g Carbutamid = 0,250 g Clorpropamid = 0,250 g Diaperos = 1 g Acetohexamid).

Doza de întreținere la Glibenclamid variază între 5 și 10 mg/zi (1—2 tbl.), administrate dimineața și seara după mese (rar se dau 15 mg/zi).

Fiind preparatul cel mai puternic hipoglicemiant, Glibenclamidul acționează și acolo unde celelalte sulfamide sînt sau au devenit inefficiente. (Poate deveni periculos atunci cînd cantitatea este mare sau există insuficiență renală, întrucît se cumulează în organism). Trecerea de la tratamentul cu insulină la tratamentul cu sulfamide nu se indică decît atunci cînd există bănuiala că bolnavul este insulino-independent. Sînt frecvente însă cazurile cînd bolnavii insulino-dependenți perseverează, cu sau fără aprobarea medicului, în tratamentul cu sulfamide. În această situație diabetul permanent dezechilibrat va con-

duce rapid la apariția angiopatiei diabetice.

Incidente. SH dau, într-o proporție ce variază între 4 și 9%, diverse incidente sau accidente. Acestea depind de tipul de sulfamidă, cantitatea administrată, durata tratamentului și reacția individului. Astfel de incidente sînt:

— Hipoglicemiile, care uneori merg pînă la comă hipoglicemică. Apariția comei este favorizată adesea de pre-existența unei boli hepatice sau insuficiențe renale. Administrarea concomitentă cu SH a Acidului acetilsalicilic (Aspirina), Butazolidinei, Sulfafenazolului poate duce la apariția hipoglicemiilor.

Hipoglicemiile sînt mai frecvente în primele două săptămîni de tratament și scad în următoarele două săptămîni la 10%.

— Tulburările cutanate alergice se manifestă sub formă de urticarie, eczeme, eritrodermie.

— Accidentele digestive sînt destul de rare și se manifestă sub formă de inapetență sau greață. Carbutamida poate produce diaree. Uneori, există pericolul unui icter colostatic.

— Granulopenia sau agranulocitoza sînt excepțional de rare. Leucopeniile ușoare se pot întîlni mai des și nu necesită decît rareori întreruperea tratamentului.

Trebuie menționat că SH prelungește efectul barbituricelor și ganglioplegicelor, în timp ce efectul hipoglicemiant este diminuat.

— Efectul antabuz este observat mai ales după Clorpropamid și Tolbutamid. Se consideră că acest efect s-ar datora inhibării activității acetil-dehidrogenazei, ceea ce ar duce la acumularea excesivă de acetaldehidă și inhibiția catabolismului serotoninei.

B. *Biguanidele* au fost aplicate mai recent în terapeutică. Rezultă din condensarea a două molecule de gua-

nidină, cu punerea în comun a unui atom de N.

În prezent derivații de biguanidină utilizați în tratamentul diabetului zaharat sînt:

1. Dimetilbiguanida, cunoscută sub denumirile de: Glucophage, Meguan, Metformin.

2. Feniletilbiguanida, sub forma preparatelor: Fenformin, Dibotin, Inso-ral, DBI, W₃₂, Dipar, DB retard, Glucopostin, Dibetin, Prodiaben.

3. Betilbiguanida, comercializată ca: Buformin, Silubin, W₃₇.

Mecanismul de acțiune nu este cunoscut cu precizie. Sînt unele constatări caracteristice acțiunii biguanidelor. Astfel s-a observat că biguanidele nu acționează decît în prezența insulinei endogene sau exogene.

Biguanidele sînt active și în absența pancreasului atunci cînd se introduce insulină exogenă. Ele au o acțiune de potențare a activității insulice.

— Biguanidele nu au acțiune hipoglicemiantă la omul sănătos.

— Biguanidele nu au acțiune insulinosecretoare (spre deosebire de SH).

Pe baza cercetărilor actuale se poate spune că biguanidele ar avea o acțiune probabil digestivă și o alta sigură la periferie.

Acțiunea digestivă s-ar manifesta prin scăderea resorbției de glucoză din intestin. Acest fapt, susținut de Czyzyk și alții, este contestat de Sterne.

La nivelul țesutului muscular s-a observat că biguanidele potențează activitatea insulinei. Butterfield demonstrează că biguanidele cresc transferul de insulină dinspre plasmă către țesuturi. Odată cu aceasta se ameliorează și metabolismul glucozei. Sub influența biguanidelor, catabolismul glucozei ar împrumuta calea Embden-Mayerhof, părăsind șuntul pentozofosfat. Acest fapt ar duce la o scădere NADH₂ și la creșterea cantitativă a acizilor piruvic și lactic.

Biguanidele inhibă gluconeogeneza prin inhibiția fosforilării oxidative în ficat.

Spre deosebire de insulină, practic biguanidele ar scădea glicogenul hepatic și muscular.

Biguanidele potențează acțiunea SH probabil prin protejarea insulinei endogene secretate sub influența acestora (adică ar împiedica inactivarea acesteia). Această protejare a insulinei endogene ar explica și unele rezultate favorabile ale biguanidelor în cazurile de diabet insulino-rezistent.

În afară de acțiunea hipoglicemiantă, biguanidele mai au și alte acțiuni:

a) acțiunea anorexiantă, observată prin administrarea biguanidelor la obezii diabetici;

b) acțiune antilipidogenă, care se opune efectelor prolipidogene ale insulinei și ale sulfamidelor hipoglicemiente;

c) acțiune fibrinolitică, fapt deosebit de important în retinopatia diabetică;

d) acțiune virulicidă.

Posologie. Biguanidele se administrează singure, concomitent cu SH sau împreună cu insulina.

Doza de întreținere variază pentru Glucophage, Meguan între 1 și 3 g (2—6 tbl./zi). Pentru a evita sau reduce efectele secundare (greață, vărsături, diaree) este bine să se crească treptat dozele. De exemplu, se poate începe cu 2 tbl./zi la mesele principale, ajungându-se treptat până la 6 tbl.

Pentru feniletibiguanidă (Dibotin) doza de întreținere variază între 75 și 150 mg/zi (3—6 tbl. de câte 25 mg/24 de ore). Este de preferat să se înceapă cu 25 mg, crescându-se treptat până la doza de întreținere necesară. Folosirea preparatelor retard (capsule de 50 mg) permite administrarea a 1 maximum 2 capsule/zi (dimineața și seara).

Silubinul (butil-biguanidă) sau Silubinul-retard este bine suportat în

general de bolnavi. Se administrează în tablete de câte 50 mg Silubin (2—6 tbl./24 de ore) sau 1—2 tbl. a 100 mg Silubin-retard (dimineața și seara). Forma retard se elimină mult mai greu din organism (valoarea sanguină este constantă timp de peste 14 ore).

Efectele secundare constau în:

— manifestări de intoleranță de ordin gastrointestinal, ca inapetență, greață, vărsături, diaree, gastralgii; tulburările gastrointestinale sînt mai frecvente după administrarea de Fenformin și mai rare după preparatul DBI-TD cu acțiune întîrziată;

— producerea excesivă de cetone este un fenomen comun tratamentului cu biguanide;

— hiperlactacidemia și hiperpiruvicemia, cu creșterea excreției urinare a acestora, se ivesc după administrarea tuturor biguanidelor, în special după Fenformin; sînt totuși rar întîlnite cu titrul seric crescut.

Indicațiile generale ale biguanidelor sînt asemănătoare celor ale sulfamidelor hipoglicemiente, mai ales cînd acestea din urmă nu mai au efect, nu sînt tolerate sau cînd sulfamidoterapia este împiedicată de o tară viscerală sau sanguină;

— asociate cu insulina, permit uneori o echilibrare mai bună a diabetului, iar alteori o scădere a dozei de insulină, mai ales la bolnavii cu tulburări arteriale sau la cei care necesită cantități mari de insulină;

— pot fi eficiente cînd sînt asociate cu insulina și în unele cazuri de diabet juvenil instabil;

— potențează și prelungesc activitatea SH, motiv pentru care sînt indicate împreună atunci cînd SH nu mai acționează;

— la obezi, au avantajul că reduc și apetitul.

Contraindicațiile sînt următoarele:

— cazurile cu diabet slab insulopriv și acidocetozic;

— coma și precoma diabetică;

- toate complicațiile infecțioase;
- în cursul intervențiilor chirurgicale sau în cazul leziunilor hepatice;
- sarcina la femeia diabetică;
- intoleranța digestivă.

Tratamentul acidocetozei diabetice. 1. În faza de acidocetoză incipientă se indică mărirea dozei de insulină, regim bogat în glucide și alcalinizant, repaus la pat.

2. În faza de acidocetoză moderată, administrarea corectă a insulinei ordinare și în cantitate suficientă și regimul alimentar sînt mijloacele care obișnuit sînt suficiente pentru echilibrare. Rareori este necesară administrarea de lichide alcalinizante.

3. În faza de precomă este necesară o intervenție rapidă și energetică. Bolnavul va fi internat în spital. Se va trata cauza declanșată: infecția, insuficiența insulinică, dezechilibrul alimentar, stresul etc. Bolnavul va primi un regim hidric (supe de zarzavat strecurate, bine sărate, sucuri de fructe, băuturi sărate). Se vor introduce prin perfuzie: 500—1 000 ml ser fiziologic, 250—500 ml ser alcalin hipertonic, 250—500 ml ser glucozat 10—20% corectat cu insulină (1 u.i. la 2 g glucoză). Cantitatea de insulină ordinară administrată s.c. sau i.v. va fi în raport cu glicemia, glicozuria, cetonuria și gradul de deshidratare a bolnavului. De obicei la un bolnav cunoscut doza zilnică depășește în primele 2—3 zile cu 50—100% cantitatea administrată înainte de precomă. Se va continua cu această doză pînă la dispariția cetonuriei și scăderea glicemiei sub 2 g⁰/₁₀₀.

Începînd din a 3-a oră de tratament se adaugă 2—4 g K/24 de ore sub formă de KCl injectabil în perfuzie.

4. Tratamentul comei diabetice are ca scop: a) restaurarea echilibrului hidro-electrolitic; b) restaurarea metabolismului hidraților de carbon; c) restabilirea și menținerea unei bune hemodinamici.

a) În restaurarea echilibrului hidro-mineral se urmăresc corectarea acidocetozei, restabilirea cantității lichidelor pierdute intra- și extracelular, precum și a pierderilor ionice.

Deshidratarea importantă din coma diabetică predomină în sectorul intracelular. Un individ de 70 kg care pierde 1/10 din greutatea sa pierde: circa 7—8 litri apă [din care mai mult de jumătate (4 l) din sectorul intracelular]; 500—700 mEq Na⁺; 350 mEq Cl⁻; 400—500 mEq K⁺; 14 mEq Mg²⁺; 70 mEq P³⁺.

Aceste pierderi serioase hidro-ionice trebuie refăcute rapid. Se administrează i.v. aproximativ 7—9 l lichide, din care circa 3 l în primele 2 ore. Primul litru se va introduce în primele 20 de minute, al doilea în următoarele 40 de minute, al 3-lea în următoarea oră, iar restul, pînă la cantitatea totală pierdută, în primele 24 de ore. Lichidele sînt alcătuite din ser fiziologic, ser alcalin hipertonic, ser alcalin izotonic sau ser bicarbonat izotonic. Din a 3-a oră se pot administra și 500—1 000 ml ser glucozat 20% corectat cu insulină (1 u.i. insulină ordinară pentru 2 g glucoză). Pentru alcalinizare preferăm serul alcalin hipertonic în locul celui bicarbonat, pentru că se va exclude, pe de o parte, o eventuală alcaloză hipocloremică supraadăugată, iar pe de altă parte prin alcalinizarea treptată și mai lentă obținută prin serurile preconizate de noi este evitată instalarea unui edem cerebral și a anoxiei periferice la care conduce administrarea soluțiilor de bicarbonat.

Formula serului alcalin hipertonic este:

NaCl — 15 g
CO₃Na₂(10 H₂O) — 5 g
Apă distilată — 1 000 ml

Serul are o osmolaritate de 566 mOsm/l.

Cantitatea folosită variază între 500 și 2 500 ml/24 de ore, din care în primele 3 ore se administrează 500—750 ml.

Folosirea THAM în corectarea acidozei diabetice este limitată numai la cazurile care necesită o alcalinizare mai rapidă sau la cele cu acidoză lactică (în celelalte cazuri considerăm indicate soluțiile alcaline menționate). THAM se prezintă în soluții izotonice de 300 mOsm/l și conține 36,6 g tris-hidroxi-metil-amino-uretan, circa 30 mEq NaCl (1,72 g)/l și 5 mEq KCl/l. Cantitatea maximă care poate fi administrată este de 4 mM/kilocorp în primele 3—4 ore de tratament. Rees recomandă pentru primele 3 ore o cantitate de 100 mEq, amestecată cu ser fiziologic. În următoarele ore de tratament pentru alcalinizare folosim și serul alcalin izotonic [275 mOsm/l, cu formula: 7,5 g NaCl, 5 g CO_3Na_2 (10 H_2O) și 1 000 ml apă distilată].

Glucoza se administrează din a 3-a — a 4-a oră de tratament pentru tripla sa acțiune: facilitează dispariția cetozei, previne hipoglicemia, menține volumul extracelular în momentul când metabolismul glucidic revine la normal, evitând edemul cerebral prin scăderea bruscă a glucozei extracelulare.

Administrarea de K este obligatorie începând din a 3-a oră de tratament corect al comei. Potasiul scade datorită insulinei și glucozei, care, pătrunzând în celulă, antrenează și acest ion. În primele 24 de ore se vor administra între 6 și 12 g KCl pe cale i.v. în soluțiile de ser fiziologic sau ser glucozat. Nu se va depăși însă doza de 0,10 mEq/kilocorp/oră.

În momentul în care este posibilă rehidratarea orală, aceasta se va face prin administrarea a 2—3 l lichide/24 de ore, care să cuprindă 10—14 g NaCl și 8—10 g KCl. De asemenea, regimul administrat va cuprinde cel puțin 200 g HC.

b) *Restaurarea metabolismului hidraților de carbon* necesită introducerea imediată a insulinoterapiei în doze mari.

Sînt trei factori care împiedică acțiunea periferică a insulinei: acidoza, excesul de hormoni corticosuprarenali și hipofizari, pierderea de potasiu și magneziu intracelular.

Dozele de insulină variază în jur de 300—600 u.i. I.O. în primele 24 de ore. Este în general inutilă depășirea acestei cantități. Insulina se poate administra i.v. și subcutanat. Se va începe cu o doză de insulină ce variază între 20 și 40 u.i. I.O., i.v. și 40 u.i. I.O. s.c., după care se va continua cu câte 20 u.i. I.O. i.v. la fiecare 2 ore, atît timp cît va persista cetonuria, după care se va trece la administrarea de I.O. s.c. (la 3—4 ore 10—20 u.i., pînă cînd glicemia va fi readusă la normal, iar glicozuria va scădea sub 15—20 g/l). În această perioadă se va continua rehidratarea.

În general se poate trece la administrarea s.c. de I.O. chiar din primele 24 de ore, bineînțeles într-o cantitate mult mai mare decît înainte de comă. După 3—4 zile se poate ajunge la cantitatea de insulină care va fi necesară echilibrării în viitor a diabetului, putîndu-se trece la convertirea insulinei ordinare într-o insulină cu activitate prelungită.

c) *Restabilirea și menținerea echilibrului hemodinamic* sînt urmărite de la început prin rehidratare intensă. În caz de colaps iminent, în afara soluțiilor izotonice se poate recurge și la soluții macromoleculare sau plasmă (500—1 000 ml).

Utilizarea medicației analeptice periferice necesită atenție, apelîndu-se la ea numai atunci cînd trebuie combătut colapsul. Se preferă cofeina ș.a. și se contraindică catecolaminele (Arterenol, Noradrenal etc.), care accentuează depolarizarea fibrelor musculare netede ale vaselor, conducînd la accentuarea colapsului.

Medicația tonicardiacă — digitalicele — se introduce totdeauna cînd se bănuiește coexistența unei insufi-

ciențe miocardice sau riscul de edem pulmonar acut prin hidratarea exagerată a unui bolnav deficient cardiac.

Dacă bolnavul este bine tratat, se obține revenirea la normal în primele 6—8 ore. Bolnavul rămâne însă în continuare timp de 7—8 zile cu un echilibru biologic precar și necesită o supraveghere medicală atentă și permanentă.

Mortalitatea prin comă diabetică variază după diverși autori între 3,5 și 14,5%, pentru comele diabetice profunde. Un tratament intensiv, energetic, competent, duce la scăderea mortalității la 0,5—2%. În Clinica de nutriție și boli metabolice din București mortalitatea prin comă diabetică a fost în anul 1966 de 12%, în 1970 de 2,5%, în anul 1972 de 0,6%, iar din anul 1973 până în prezent a variat între 0 și 0,5% (la o medie de internări de circa 800—900 come anual).

Tratamentul bolnavului cu diabet zaharat în cazul intervenției chirurgicale trebuie să aibă în vedere faptul că acesta prezintă o fragilitate și susceptibilitate deosebite, predispunându-l la numeroase complicații. O echilibrare corectă a diabetului, care să evite în mod obligatoriu apariția hiperglicemiei sau acidozei, este ușor de obținut astăzi, când avem la îndemână mijloacele terapeutice necesare.

Tratamentul pre- și intraoperator. Diabetul zaharat al bolnavului care va fi operat trebuie bine echilibrat, astfel încât glicemia să fie sub 1,40—1,50 g/100, glicozuria absentă și să nu prezinte corpi cetoni în urină. Reducerea glicemiei este adesea un deziderat teoretic, dar nu totdeauna posibil practic. Acest lucru nu trebuie să ne împiedice să operăm bolnavul, dacă glicozuria este mică și bolnavul nu prezintă acidoză.

Regimul alimentar al acestor bolnavi va fi mai bogat în glucide, chiar dacă prin aceasta se va mări cantitatea de insulină administrată. Datorită ad-

ministrării crescute de glucide diabeticul va suporta intervenția operatorie mai ușor, având rezerve suficiente de glicogen hepatic, muscular și miocardic. Este suficient ca regimul să conțină 200 g HC, 150 g proteine și 50 g lipide (1 850 cal.).

În cazul în care bolnavul are tendința de a face acidoză, se vor scădea cantitățile de proteine și grăsimi și se vor crește cantitățile de glucide (250 g HC, sub protecție de insulină).

În ziua din ajunul operației de obicei bolnavii sînt supuși unui regim de foamă; la diabetici, acesta ar fi un prilej de dezechilibru metabolic, care fie va provoca o acidoză, fie va crea o situație precară umorală. Din aceste motive indicăm și în ziua dinaintea operației aceeași cantitate de glucide ca în zilele anterioare, pe care însă le administrăm sub o formă ușor absorbabilă (suc de fructe, ceaiuri zaharate, griș cu lapte, orez cu lapte, supe pasate și îngroșate etc.).

Atunci cînd se impune ca bolnavul să fie supus unui post absolut înainte de operație (stenoză pilorică, ocluzie intestinală), glucidele se vor administra sub formă de clismă glucozată *goutte-à-goutte* sau în perfuzie intravenoasă.

La bolnavii insulino-dependenți, o jumătate din doza de insulină pe care o administrăm dimineața se dă imediat înaintea intervenției operatorii, iar cealaltă jumătate după operație; cantitatea care se administrează la prînz și seara înainte de operație rămîne aceeași și în ziua operației.

La bolnavii insulino-independenți este indicat ca imediat înainte de operație să se administreze 10—20 u.i.I.O. în perfuzie cu ser glucozat 10% (circa 250 ml); în acest fel se previne gluconeogeneza datorită șocurilor anestezice și operator.

Problema anesteziei la diabetici este foarte importantă; la diabetici prognosticul operației depinde, în mare parte,

de anestezicul întrebuințat. Clorofor-
mul, eterul, clorura de etil etc. produc
hiperglicemie, acidoză. La diabetici
se pot administra anestezicele gazoase
(ciclopropan, etilenprotoxid). Deriva-
ții barbiturici sînt de asemenea bine
tolerați. Anesteziile locale și loco-re-
gionale sînt bine suportate. La rahi-
anestezie nu se va apela decât în cazuri
excepționale și numai la cei cu sistem
circulator neafectat.

Tratamentul postoperator. Orice act operator, chiar exe-
cutat cu prudență, generează un trau-
matism celular și nervos ale cărui re-
percusiuni neuro-vegetative sau toxice
duc la complexul clinic și biologic
denumit „boala operațiilor”. Acest sin-
drom capătă la diabetici o amploare
neasteptată, fiind însoțit de hipergli-
cemie și uneori acidoză, dacă nu se
iau măsurile terapeutice corespunză-
toare.

Hiperglicemia este uneori destul de
mare datorită exagerării procesului de
gluconeogeneză crescîndă, hipersecre-
ției de catecolamine, glucocorticoizi
și hormoni hipofizari. Această situație
biologică se menține timp de 4—8
zile după operație. În această perioa-
dă există o insulino-rezistență perife-
rică accentuată. Necesitățile crescute
de insulină se asigură atît pe cale s.c.,
cît și i.v. în perfuziile care se fac zil-
nic cu glucoză și fructoză.

Pentru a preveni o comă diabetică
după actul chirurgical nu dispunem
decît de ser glucozat și insulină. Este
sigur azi că administrarea după ope-
rație a minimum 200 g glucoză/zi în
perfuzie (ser glucozat 10%), asociată
cu administrarea de insulină ordinară
în serul perfuzat și subcutan, protejea-
ză în mod eficace împotriva acidozei.
Cantitatea de glucide administrate în
zilele următoare va varia zilnic între
150 și 200 g. Pînă cînd bolnavul își
reia alimentarea orală, se perfuzează
levuloză în soluții hipertotonice 10—30 %
(circa 300 g zilnic) (levuloza este pre-

ferată de unii autori pentru că ar avea
o viteză de metabolizare și o putere
glicogenoformatoare mai mari).

Insulina folosită este numai cea or-
dinară. Se poate adăuga în perfuziile
cu ser glucozat (1 u.i. pentru 2 g glu-
coză) atît timp cît bolnavul nu se hră-
nește, revenindu-se la calea s.c. (3—4
injecții), atunci cînd bolnavul a reîn-
ceput să se alimenteze oral. Avînd în
vedere rezistența la insulină în perioa-
da cînd bolnavul nu se alimentează
oral, la insulino-dependenți se indică o
cantitate de I.O. egală cu cea făcută
înainte de operație și care să se admi-
nistreze în plus sub formă de injecții
s.c. (pe lîngă cea introdusă cu serul
glucozat în perfuzii). Doza de insulină
se mai poate calcula și altfel: fie în
funcție de cantitatea de glucide admi-
nistrate, fără a ține seama de echili-
brul preoperator (80—120 u.i. I.O.
pentru 200—300 g glucide), fie pre-
scriind sistematic în perioada catabolică
o doză zilnic mai mare de 1 1/2—
2 ori decît cea care a fost înainte de
operație.

Putem considera că nivelul glice-
miei exprimă situația reală a bolii: o
glicemie în jur de 150 mg% *à jeun* nu
ridică probleme; este de supravegheat
o glicemie între 200 și 250 mg% *à jeun*.
Peste această cifră decompen-
sarea hidro-electrolitică a diabetului
este de așteptat și trebuie luate măsu-
rile corespunzătoare.

Trebuie să se știe că insulino-rezis-
tența relativă postoperatorie nu este
decît temporară și dispare odată cu
perioada catabolică, fapt care coincide
în general cu reluarea alimentației ora-
le. Dacă nu se reduce la timp și sufi-
cient cantitatea de insulină administra-
tă, poate să survină o hipoglicemie gra-
vă.

Tratamentul cu hipoglicemiante ora-
le este contraindicat postoperator. La
acești bolnavi echilibrul diabetului se
obține adesea cu o cantitate relativ
scăzută de insulină (20—40 u.i./zi),

care se va repartiza în prize mici (circa 10—12 u.i.), în 3—4 injecții s.c./24 de ore. Se poate administra și în perfuzii.

În cazul în care înainte de operație diabetul nu necesită pentru echilibrare decât regim alimentar, tratamentul cu insulină poate să nu fie necesar postoperator. Adesea este însă indicat, datorită apariției unei glicemii mai crescute (insulina se va introduce prin perfuzie cu ser glucozat).

Soluțiile alcalinizante folosite în reechilibrarea hidro-electrolitică postoperatorie sînt: bicarbonatul de sodiu 14‰ (soluție izotonică) în cantități de 200—250 ml zilnic; serul alcalin hipertonic (preferat de Clinica de nutriție și boli metabolice la bolnavii cu diabet, din cauza pericolului alcalozei hipocloremice), soluție THAM și serul fiziologic.

Serul fiziologic nu are o indicație specială postoperatorie. Este util numai pentru combaterea deshidratării extracelulare postoperatorii, dar administrarea lui impune atenție atunci cînd există acidoză hipercloremică (se înlocuiește cu soluții de bicarbonat).

Potasiul este indicat atît pentru că glucoza și insulina administrate acestor bolnavi forțează intrarea K^+ în celulă, cît și pentru faptul că KCl este o sare acidifiantă, indicată în prevenirea sau tratamentul unei alcaloze hipocloremice. Se contraindică în acidoza cu hipercloremie. Se poate administra și sub formă de lactat de potasiu. Se include în soluțiile de perfuzat, dar într-o cantitate ce nu va depăși niciodată 60 mEq/l.

Există situații cînd diabeticul operat poate face o alcaloză metabolică prin pierdere de H^+ (vărsături). Această alcaloză hipocloremică este foarte gravă. Administrarea de seruri bicarbonatate acestor bolnavi accentuează și mai mult alcaloza. Acesta este motivul pentru care noi preferăm serul alcalin hipertonic în alcalinizarea postoperatorie a diabeticilor: componentul Cl al acestui ser împiedică apariția alcalozei hipocloremice. De asemenea, este indicată administrarea sărurilor de potasiu sub formă de KCl.

HIPOGLICEMIILE

Fenomenele clinice datorite hipoglicemiilor sînt descrise după descoperirea insulinei. Primul care sugerează existența unor hipoglicemii spontane este Seale Harris (1924).

DIAGNOSTICUL CLINIC AL HIPOGLICEMIILOR

Din punct de vedere clinic pot fi descrise două tipuri de hipoglicemii: acute și cronice.

HIPOGLICEMIILE ACUTE

În funcție de gravitatea hipoglicemiei acute, se descriu forme ușoare, medii și grave.

FORMA UȘOARĂ A HIPOGLICEMIEI

Incident obișnuit la diabeticii insulino-dependenți, forma ușoară a hipoglicemiei se caracterizează prin apariția unei senzații de foame, întovărită de o stare generală de rău, uneori precedată de senzația de amețeală, transpirații profuze, frisoane, vertije. Concomitent apar tulburări vasomotorii: roșeața sau paloarea feței, tahi-

cardie, instabilitate tensională. Toate aceste tulburări dispar prin simpla ingestie de zahăr.

FORMA MEDIE A HIPOGLICEMIEI

Aceasta prezintă, pe lângă simptomele descrise, și alte tulburări de tip neurologic și psihic: crampe, parestezii ale extremităților, cefalee, modificări ale comportamentului psihic (brusc acces de jovialitate cu agitație excesivă, volubilitate, uneori incoerență, care simulează beția sau, din contră, accese depresive cu tendință la melancolie, mutism, negativism). Frecvent apar semne senzoriale de ordin vizual, diplopie trecătoare, dificultate de acomodare.

FORMA GRAVĂ A HIPOGLICEMIEI (COMA HIPOGLICEMICĂ)

Apare rapid, dar nu brutal. Este precedată de o perioadă scurtă de astenie, senzație de foame imperioasă, transpirații profuze, cefalee, tremurături ale membrelor sau frisoane. Uneori apare diplopie, tulburări psihice, senzitive sau motorii.

Simptomatologie. Coma hipoglicemică poate fi de intensitate variabilă. În cele mai multe cazuri este vorba de o comă profundă, cu abolirea completă a conștienței. Bolnavul, palid sau congestionat, prezintă o respirație de tip Cheyne-Stokes, hipertensiune arterială, tahicardie și, adesea, hipotermie.

Din punct de vedere neurologic simptomatologia este polimorfă: clonus, mici secuse, crize focale tip Bravais-Jackson sau chiar convulsii generalizate. Convulsiile sînt mult mai frecvente la sugari și copii. Ele pot fi uneori precedate de apnee cu cianoză. Nu se însoțesc de contracții tonico-clonice și nici de pierderea urinelor, ca în crizele comițiale. Există însă și crize cu caracter epileptiform, greu de diagnosticat.

Pe lângă convulsii putem întîlni contracturi puternice care încheștează mușchii maxilarului, realizînd un trismus care poate rămîne izolat sau care se integrează în tabloul unei hipertonii difuze, pseudotetanice, frecventă în coma hipoglicemică.

La examenul obiectiv se observă reflexe osteotendinoase vii, exagerate. Uneori apar paralizii de origine centrală, cauze frecvente de erori, punînd în discuție (mai ales cînd survin brutal) eventualitatea unei come vasculare. Caracteristica acestor paralizii este regresiunea lor rapidă și totală după revenirea bolnavului la normal.

Diagnostic pozitiv. Ceea ce trebuie însă menționat în mod deosebit, constituind un criteriu major în diagnosticul unei come hipoglicemice, este — pe lângă reflexele osteotendinoase vii, exagerate — *prezența semnului Babinski bilateral.*

La examenul biologic, se găsește o glicemie sub 20—30 mg%. Acidul lactic crește de asemenea ureea și albuminele plasmatice; colesterolul, bilirubina și potasiul scad; urinele nu

conțin nici glucoză, nici corpi cetonici, în afară de cazurile cînd există o acidoză posthipoglicemică.

Traseul electrocardiografic — modificat datorită hipokaliemiei — se caracterizează prin: alungirea intervalului *QT*, lărgirea unei *T* care este applatizată, unda *U* exagerată; depresiunea segmentului *ST*; timpul de conducere *PR* prelungit.

Electroencefalografia evidențiază o suferință cerebrală difuză, cu repartiție nesimetrică, predominînd în regiunea temporală.

Diagnosticul diferențial al comelor hipoglicemice se face cu:

— Coma diabetică: stare de acidoză severă, cu prostrație, stupoare, în care pierderea conștienței este mai mult sau mai puțin profundă. De cele mai multe ori bolnavul răspunde la excitanții externi puternici. La examenul clinic se observă respirație Kussmaul și se simte mirosul de acetonă. Reamintim postulatul că o comă diabetică fără tulburări respiratorii nu este o comă diabetică adevărată. Coma diabetică se însoțește și de o deshidratare importantă de tip celular și extracelular, cu sete intensă și uscăciunea pielii, contrastînd cu tulburările observate în coma hipoglicemică. La examenul neurologic reflexele osteotendinoase sînt diminuate sau abolite. Nu se remarcă semnul Babinsky; musculatura este flască, hipotonă. Probele biologice confirmă diagnosticul.

— Coma vasculară: este precedată adesea de prodrome de ordin neurologic. Coma este profundă, respirația este calmă, uneori zgomotoasă. La examenul neurologic se găsesc semne de localizare (hemiplegie, Babinsky unilateral) sau semne difuze de alterare neurologică, reflexe tendinoase abolite. Semnul Babinsky bilateral (hemoragie intraventriculară) îngreuiază diagnosticul. Probele biologice sînt cele care-l confirmă.

— Coma uremică: de obicei este consecința unei evoluții prelungite, cunoscute. Ureea crescută și glicemia normală confirmă diagnosticul de uremie.

— Coma hepatică este de asemenea consecința unor boli cu evoluție prelungită și cunoscută. Mirosul caracteristic (de lut proaspăt), absența semnelor clinice și biologice de hipoglicemie confirmă diagnosticul.

Mai rar, diagnosticul trebuie făcut cu sindromul abdominal acut (unde durerile abdominale, colapsul, simptomatologia caracteristică pun diagnosticul), cu insuficiența corticosuprarenală (comă cu colaps, deshidratare, melanodermie), cu insuficiența tiroidiană (tegumente infiltrate, atingerea fanerelor, bradicardie, hipotensiune arterială), cu insuficiența antehipofizară (infiltrație discretă, paloare cu depigmentare areolară, absența pilozității) ș.a.

Proba terapeutică (administrarea i.v. de ser glucozat 20—33% remite rapid coma) rămîne esențială în coma hipoglicemică. Sînt însă și cazuri de come hipoglicemice prelungite, cu alterări secundare neurologice multiple, în care revenirea la normal este dificilă și incompletă, necesitînd terapia suplimentară prelungită.

HIPOGLICEMIILE CRONICE

Acestea se datoresc unor boli organice sau chiar unui tratament hipoglicemiant corespunzător, putînd determina manifestări neurologice și psihice severe și de durată. Cele mai des întîlnite sînt semnele de nevroză, isterie, etilism, epilepsie etc. Cînd evoluția durează de mai mulți ani se observă chiar o deteriorare mintală progresivă, care ducе la demență ce nu va regresa decît lent și incomplet după suprimarea cauzei care a întreținut hipoglicemia.

Manifestările neurologice realizează aspecte diverse: accidente paretice (hemiplegii, paralizii izolate ale unui membru, disartrii, diplopie consecutivă unei paralizii oculare etc.); convulsii localizate sau generalizate, uneori sub forma unor simple mișcări coreoatetozice; contracturi musculare care afectează mușchii maxilarului, trismus izolat sau hipertonie difuză pseudotetanică.

DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC AL HIPOGLICEMIILOR

După opinia lui Conn și Seltzer, hipoglicemiile se pot grupa — din punct de vedere etiologic — în două mari grupe: *hipoglicemii spontane* și *hipoglicemii provocate*.

Din cadrul *hipoglicemiilor spontane* izolăm: a) hipoglicemii organice prin hiperinsulinism pancreatic (adenom pancreatic, carcinom pancreatic); prin tulburări ale unor glande endocrine (hipofiză, suprarenală, tiroidă, ovar, paratiroidă); ca urmare a alterării funcției hepatice sau consecința unor tumori mezodermice gigante; b) hipoglicemii funcționale (hipoglicemii de efort, hipoglicemii de foame, hipoglicemii prin tulburări gastrointestinale, hipoglicemii prin deperdiție etc.); c) hipoglicemii ale copilului.

Din cadrul *hipoglicemiilor provocate* menționăm consecințele hiperinsulinismului terapeutic sau ale altor medicamente hipoglicemiante (sulfamide hipoglicemiante).

HIPOGLICEMIILE ORGANICE

Dintre hipoglicemiile organice menționăm ca fiind cel mai frecvent adenomul insulelor Langerhans.

INSULINOMUL (ADENOMUL LANGERHANSIAN)

Insulinomul este o formațiune tumorală benignă, de mărime diferită (de la un bob de mei pînă la un bob de porumb), care realizează un tablou clinic polimorf, din care Whipple a reușit să desprindă următoarea triadă: simptome nervoase și gastrice preprandial sau după eforturi; glicemia și în timpul crizei sub 0,50 g‰; dispariția simptomatologiei clinice după administrarea de glucoză.

Simptomatologia clinică și biologică întâlnită în insulinom este polimorfă, în raport cu mărimea tumorii secretante.

Primele simptome sînt nespecifice, difuze și se manifestă prin astenie — care treptat ajunge la torpoare, sudori profuze, în special în a doua parte a nopții. Alteori, se constată semne minore de hipoglicemie ca: tremurături ale coapselor, anxietate, paloare (semne care se întîlnesc și în pitiatism, spasmofilie, distonie neurovegetativă etc.); un alt simptom revelator pe care-l cităm este foamea imperioasă care cedează la ingestia de zahăr.

Treptat, simptomatologia se accentuează, perturbările neurologice și psihice devin frecvente. Acestea sînt extrem de polimorfe:

- crampe, parestezii ale extremităților, vertije, tremurături, diplopie;
- modificări ale comportamentului psihic: acces brusc de jovialitate excesivă, cu agitație, volubilitate, uneori incoerență care simulează beția; accese depresive cu tendință la melancolie, mutism, negativism;
- accidente neurologice propriu-zise (convulsii generalizate sau localizate, hemiplegii, monoplegii, afazie etc.);
- uneori se poate instala chiar coma hipoglicemică tipică.

Hipoglicemia organică este deci o formă severă de boală cu o simptomatologie care poate să apară în crize, în special în a doua parte a nopții, sau la 2—4 ore după ultima masă, sau în urma unui efort muscular violent.

Toate aceste manifestări se caracterizează prin:

- caracter paroxistic și regresie spontană fără sechele, cel puțin un timp oarecare, explicînd de ce examenul clinic dintre crize este de cele mai multe ori normal;
- absența unor semne obiective care contrastează cu bogata simptomatologie funcțională duce la evocarea hipoglicemiei organice de origine pancreatică;
- se pun în evidență prin perioade de post, survin cu frecvență mai mare dimineața *à jeun*, în momentul trezirii din somn sau în cursul zilei, înainte de masa de prînz, dacă bolnavul nu a mîncat dimineața; exercițiul muscular intens are o consecință asemănătoare;
- cedează prin ingestia de zahăr sau alimente sau prin multiplicarea meselor.

Datorită acestui fapt bolnavii sînt în general obezi sau — cum spune Gilbert-Dreyfus — au „o stare de sănătate aparent înfloritoare“. După părerea acestui autor absența „stării înfloritoare“ pune problema unui carcinom al insulelor Langerhans.

Diagnostic. Pentru diagnosticul bolii, atunci cînd simptomatologia nu este clară, dispunem în prezent de următoarele probe biologice:

- *proba postului*: prînzul Conn — 50 g glucide; 50 g protide; 80 g lipide —, administrat timp de 3 zile; în caz de adenom prînzul nu este suportat, apărînd hipoglicemii grave în zilele a 2-a — a 3-a de tratament;

— *proba cu Tolbutamid, i.v.*: se injectează i.v. în timp de 1—2 minute 1 g Tolbutamid (Rastinon) în soluție 5%, după ce în prealabil s-a recoltat glicemia *à jeun*. Se vor recolta eșantioane de sânge pentru dozarea glicemiei la 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 180 de minute. Dacă glicemia recoltată între 30 și 40 de minute scade cu peste 35—40% din valoarea inițială și nu revine la normal nici peste 3 ore de la administrarea probei, se poate afirma cu siguranță diagnosticul de insulinom;

— *dozajul insulinemiei*: normal aceasta variază *à jeun* între 21 și 30 μ u/ml plasmă; în caz de insulinom poate să ajungă la peste 50—60 μ u/ml plasmă;

— *proba cu glucagon*: în mod normal, după injectarea a 1 mg glucagon i.v. urmează hiperglicemie; în cazul insulinomului, nu există răspuns hiperglicemic (datorită sărăcirii în glicogen a ficatului).

Tratamentul adenomului Langherhans este chirurgical. În ultimii ani, aplicarea Diazoxidului — tiazidă ne-diuretică cu acțiune hiperglicemiantă, administrată în doze de 400—600 mg/zi — a permis bolnavilor cu hipoglicemie organică o viață normală timp îndelungat. Diazoxidul nu duce însă la suprimarea cauzei bolii.

ALTE HIPOGLICEMII ORGANICE

În practică sînt întîlnite și alte hipoglicemii de origine organică, determinate de tumori mezenchimatoase gigante. Se cunosc astfel hipoglicemii datorite unui seminom testicular, disgerminom ovarian, adenocarcinom gastric, cecal, unor tumori cu sediu toracic etc.

Aceste tumori apar în mod egal la ambele sexe, la o vîrstă mijlocie. Cel mai adesea bolnavii consultă pentru tulburări psihice sau neurologice.

Tumoarea este în general voluminoasă, are o evoluție îndelungată și de multe ori bolnavii îi cunosc prezența. Aceste tumori sînt în general benigne. Extirpate total duc la vindecare. Sînt însă și forme maligne: fibrosarcomul, disgerminomul ovarian etc.

În ceea ce privește *patogenia* hipoglicemiei s-au propus mai multe ipoteze: *acțiunea mecanică a tumorii* (compresiunea splanhnicului, a ganglionului celiac, a vagului), *consumul excesiv de glucoză de către tumoare* (o tumoare masivă, cu glicoliză crescută, crește consumul glucozei); *secreția unei substanțe hipoglicemiante* (Barzon găsește într-o tumoare 4—6 u. substanță cu acțiune insulinică; Boshell constată o forță hipoglicemiantă la unele tumori echivalentă cu 800 u.i. insulină). Pînă în prezent nu se cunoaște cu precizie natura substanței. Ceea ce se cunoaște este dispariția hipoglicemiei odată, cu ablația tumorii.

HIPOGLICEMIILE FUNCȚIONALE

Dintre hipoglicemiile funcționale reamintim, mai ales, *hipoglicemiile gastrectomizaților* întîlnite în *sindromul de evacuare precoce* (*Dumping-syndrome-ul*) și în *sindromul postprandial tardiv*.

SINDROMUL DE EVACUARE PRECOCE (SINDROMUL DUMPING)

Dumping-syndrome-ul constă într-o senzație de balonare și apăsare epigastrică penibilă, însoțită de greață, vărsături și, uneori, chiar de colici intestinale. La acestea se adaugă fenomene neurovegetative intense: slăbiciune musculară, sudori localizate sau profuze, cefalee, vertije, palpitații etc. Acestea apar la 15—30 de minute

după mese, în momentul în care curba glicemiei este cea mai crescută. După hiperglicemie urmează fenomene de hipoglicemie, datorite descărcării masive de secretină.

SINDROMUL POSTPRANDIAL TARDIV

În cadrul acestui sindrom simptomele apar la câțiva ani de la operație și se manifestă prin diverse tulburări (cefalee, amețeli, lipotimii, transpirații profuze, palpitații, oboseală intensă etc.), care apar la 2—4 ore după

mese. Sînt exagerate de ingestia de glucide și scad în intensitate la un regim bogat în proteine. Dacă în momentul stării de rău se ingeră zahăr, această stare se ameliorează, fapt ce confirmă că este vorba de hipoglicemie.

Tulburările apar mai ales la bolnavii cu anastomoză gastro-jejunală tip Polya sau Finsterer. Tranzitul intestinal este rapid. Inundarea masivă a intestinului subțire produce și resorbția masivă de glucide, cu hiperglicemie și apoi hipoglicemie secundară datorită hipersecreției de insulină.

OBEZITATEA

Simptomul cardinal al obezității este creșterea grăsimilor din corp. Aceste grăsimi sînt compuse din trigliceridele depuse în celulele adipoase. Volumul adipocitului adult depinde de trigliceridele înmagazinate (Björnthorp) sub forma grăsimilor de rezervă; or, energia înmagazinată este în raport direct cu alimentația, care poate să furnizeze mai multe calorii decît cheltuiește organismul. Această disproporție între aport și necesități duce la depunerea grăsimilor în țesutul adipos. Cînd greutatea individului ajunge să depășească cu 15—20% greutatea ideală pentru vîrsta și sexul său, atunci considerăm că individul este obez.

Cuvîntul „obezitate” provine din verbul latin „obedo, obedere”, sinonim cu „a minca în exces”, „a minca mult și lacom”. „Obesitas” este consecința unui astfel de mod de alimentație.

Evaluare. Se consideră obez acel individ la care se constată depășirea greutății ideale cu 15—20% (Ostrovski).

Aprecierea obezității se poate face ținînd seama de raportul între greutate și înălțime sau prin măsurarea pliului cutanat.

Supraîncărcarea ponderală poate fi măsurată după indicele Broca:

$$G = T - 100$$

în care: G = greutatea (în kg)

T = înălțimea (în cm).

O formulă mult mai apropiată de realitate este cea propusă de Lorentz:

$$G = T - 100 - [(T - 150) \times 0,25]$$

în care: G = greutatea (în kg)

T = înălțimea (în cm)

Pentru copii, formula lui Lorentz este redată astfel de către Ostrovski:

$$\text{Copii între 2 și 6 ani: } G = (T - 100) - [(T - 123) \times 0,7]$$

$$\text{Copii „ 6 și 14 „ : } G = (T - 100) - [(T - 125) \times 0,5]$$

$$\text{„ „ 14 și 18 „ : } G = (T - 100) - 10$$

$$\text{Peste 18 ani: — băieți: } G = 50 + 0,75 (T - 150)$$

$$\text{— fete: } G = 45 + 0,75 (T - 150)$$

Aprecierea obezității prin măsurarea pliului cutanat, sugerată de Richer încă din 1890 și pusă în practică în ultimii ani de către Brook, Tonner, Forbes ș.a., este socotită de majoritatea autorilor mult mai precisă. Se poate chiar afirma că obezitatea se poate caracteriza prin măsurarea directă a țesutului adipos prin pliul cutanat, dar niciodată prin măsurarea singură a greutateii (Ostrovski).

Măsurarea grosimii pliurilor cutanate se poate face în mai multe puncte. Cele mai importante sînt socotite a fi pliul tricipital, pliul subscapular și pliul abdominal. După opinia lui Kalkhoff, care a calculat media sumei celor trei pliuri, norma standard variază între 18 și 23 mm la adult.

Epidemiologie. Obezitatea se întâlnește din ce în ce mai frecvent în țările cu nivel de trai ridicat. Se consideră că 1/3 pînă la 1/5 din populația adultă a acestor țări este supraponderală. În S.U.A., peste 20% din populația adultă și peste 10—15% din adolescenți suferă de obezitate (Henneman).

În România, prevalența obezității depinde de regiuni: 25% — Timișoara; 21% — Craiova; 28% — Maramureș, în mediul rural; 28—31% — București.

Se observă că există o interrelație nu numai cu resursele alimentare, ci și între nivelul cultural al populației și prevalența obezității. Astfel, Strunkard — pe un studiu efectuat în Suedia — găsește obezitatea la 29% dintre fetițele de 6 ani recrutate din medii cu nivel cultural scăzut și într-o proporție de numai 3% într-un grup similar de fetițe, aparținînd însă unui mediu dezvoltat cultural.

În Ungaria s-a observat obezitatea de 10 ori mai frecvent în rîndul populației cu nivel cultural mai scăzut.

Deși obezitatea are cauze diverse, remarcăm și noi, pe baza unei cercetări făcute în București și regiunea

Maramureș, pe un număr de peste 10 000 de adulți, o interrelație între obezitate și nivelul cultural.

Trebuie ținut seama de faptul că pînă nu de mult se considera că obezitatea este un semn de distincție, care exteriorizează starea economică înfloritoare a individului. Într-o epocă în care obezitatea simboliza o stare de bine economic, ea se confunda cu frumusețea, cu starea de sănătate înfloritoare.

Așa se explică faptul că în pictura lui Rubens debordarea carnală este simbolul frumuseții. Dealtfel, întreaga pictură flamandă se caracterizează prin abundența figurilor rubiconde, obeze, luate ca model de frumusețe. Această mentalitate va dăinui pînă la sfîrșitul sec. al XIX-lea și începutul sec. al XX-lea. Picasso, în 1907, prin „Domnișoarele din Avignon“, este cel care creează un nou model de frumusețe feminină.

Exemplele literare sînt de asemenea multiple. Shakespeare, în „Iulius Cezar“, ne redă considerația de care se bucura obezul în epoca sa:

„În preajma mea doresc doar oameni sănătoși, cu fața lucitoare, care noaptea dorm bine...”

Ceea ce a schimbat opinia lumii medicale contemporane este realitatea dintre obezitate și unele boli cu o rată mare de mortalitate: bolile cardiovasculare, dislipemiile, diabetul zaharat ș.a. Astfel, 85—95% din diabeticii de azi au fost sau sînt obezi. Vague a găsit obezitatea într-o proporție de 67% în rîndul bărbaților și de 82% printre femeile suferînde de insuficiență coronariană, iar Bucur semnalează obezitatea la 31% dintre bărbații și la 90% dintre femeile decedate prin infarct miocardic. Peste 60% dintre dislipemicii descoperiți de noi sînt suferinzi de obezitate. Există și alte complicații frecvent întîlnite la obezi care subliniază rolul negativ al excesului ponderal.

Anatomia țesutului adipos. Așa cum a arătat Wassermann, țesutul adipos se dezvoltă în embrionul uman dintr-o rețea de celule mezenchimate și vase capilare. Celulele mezenchimate vor deveni celulele adipoase de mai târziu, loc de stocaj al grăsimilor. Aceste celule sînt apropiate de vasele sanguine. Distanța cea mai scurtă între celule și capilare este de circa 2 μ . Această distanță mică înlesnește mult schimburile reciproce dintre celule și vase.

Masa totală a celulelor adipoase poate fi determinată, așa cum s-a arătat, prin măsurarea potasiului schimbabil. Această tehnică, combinată cu măsurarea apei totale, permite evaluarea cantității de grăsime din corp. Aceasta este de 11 kg la femeia tânără

grăsimea subcutanată, maximă încă din a 2-a — a 5-a zi de la naștere, este mai bine reprezentată la fete decît la băieți și se va menține astfel tot timpul copilăriei. Grăsimea se va depune la fete mai mult pe abdomen și pe flancuri. De-abia peste vîrsta de 30 de ani se observă o creștere a cantității de grăsime în aceste regiuni și la bărbat. La vîrsta de 60 de ani pliul abdominal ajunge să aibă aceeași grosime la ambele sexe.

Diferența dintre cele două sexe se menține și în ceea ce privește numărul de adipocite, care este mai mare la femeie decît la bărbat, diferență constatată mai ales în unele regiuni (abdomen, coapse, șolduri, fese); chiar și volumul celulelor adipoase este mai mare (tabelul Nutr. — Metab. II).

Tabelul Nutr. — Metab. II

Masa de grăsime, numărul și dimensiunea celulelor adipoase la femeie, comparativ cu bărbatul (după Björnthorp)

	FEMEIE		BĂRBAT	
	23 de ani	50 de ani	23 de ani	50 de ani
Masa totală de grăsime (kg)	11	19	6	16
Nr. celule adipoase	$4,2 \times 10^{10}$	$3,6 \times 10^{10}$	$2,5 \times 10^{10}$	$2,8 \times 10^{10}$
Dimensiunea celulei adipoase (μ m)				
— abdomen	79	102	73	102
— fese	87	109	76	110

și de 19 kg la femeia peste 50 de ani; la bărbatul tînăr este de 6 kg și de 16 kg la bărbatul peste 50 de ani.

În procente, cantitatea de grăsime din organism este de 18 la bărbatul adult și de 25 la femeia între 20 și 35 de ani (la femeia cu vîrsta peste 50 de ani ajunge la un procent de 31—35 din greutatea corpului, iar în caz de obezitate acest procent poate să depășească 50—70).

Trebuie menționat că încă din copilărie există o deosebire în ceea ce privește repartitia și cantitatea de grăsime între cele două sexe. Astfel

În crearea acestor diferențe de număr și volum ale adipocitelor un rol deosebit îl au unii hormoni ca: estrogenii, androgenii, glucocorticoizii ș.a. Astfel, testosteronul (și hormonii androgeni) și glucocorticoizii contribuie la depunerea grăsimilor în partea superioară a corpului, iar estrogenii, la depunerea lor în partea inferioară.

Nu se știe totuși dacă aceste diferențe regionale în acțiunea hormonilor amintiți sînt datorate caracteristicilor specifice ale celulelor adipoase dintr-o regiune sau alta sau unor factori metabolici care fac ca aceste

celule să rețină în regiunile respective o cantitate mai mare de energie, pe care s-o depună sub formă de grăsimi de rezervă.

La vîrstele mijlocii este cunoscut faptul că greutatea medie a adipocitului este de $0,4 - 0,6 \mu\text{g}$. Volumul adipocitului normal este la adultul normal de $88,5 \mu^3$, iar la copil de $84 \mu^3$.

Pe baza greutății adipocitului și a numărului de adipocite se poate stabili cantitatea grăsimii din corp (vezi tabelul Nutr. — Metab. II).

Cercetări recente (Björnthorp, Knittle ș.a.) au stabilit că numărul de celule adipoase ale unui individ este variabil și se stabilește din primii ani de viață.

După părerea lui Knittle alimentația copilului, încă din primele luni de viață, este cea care determină numărul de celule adipoase și acesta, odată fixat, rămîne definitiv, marcînd existența viitoare a individului. Există posibilitatea ca numărul de celule să fie în unele cazuri transmis și ereditar.

Obezitatea este în raport direct cu numărul și volumul celulelor adipoase. Astfel, forma hiperplazică de obezitate se datorește numărului crescut de celule, iar forma hipertrofică, volumului de celule adipoase.

Totuși alimentația are, în această perioadă, rolul principal, iar „tipul constituțional” sau „moștenirea familială” nu ar avea decît un rol adjuvant. Astfel s-a observat că la copii hrăniți artificial în timpul primelor 6 săptămîni cu cantități mari de lapte de vacă, greutatea este depășită cu 80—90%. Dacă se introduc făinoase mai devreme (pe lîngă laptele de vacă) greutatea copiilor va crește rapid și în următoarele luni prin dezvoltarea țesutului adipos. Greutatea mult crescută din primele 6 luni de viață antrenează o obezitate care se menține atît în copilărie, cît și mai tîrziu, la adolescență și maturitate.

Biochimia și metabolismul țesutului adipos. Țesutul adipos constituie un veritabil organ dotat cu întregul sistem enzimatic al căilor metabolice principale, care face din el furnizorul principal de energie al organismului.

De reținut că, la greutate egală, trigliceridele — constituenți principali ai țesutului adipos — furnizează de două ori și jumătate mai mult ATP decît hidrații de carbon (Gajdos). Țesutul adipos reglează biosinteza și catabolismul acizilor grași și participă la reglarea glicemiei și lipemiei. Printre funcțiile țesutului adipos enumerăm: captarea acizilor grași și a gliceridelor circulante; sinteza endogenă a gliceridelor, plecînd de la glucoză; catabolismul acizilor grași; eliberarea acizilor grași în circulație etc.

a) *Captarea acizilor grași și a gliceridelor circulante.* Celula adipoasă poate capta trigliceridele și acizii grași circulanți. Shapiro demonstrează, cu lipide marcate, că intrarea gliceridelor în adipocit se poate face fără hidroliză prealabilă, hidroliza putîndu-se manifesta în următoarele ore. Hidroliza trigliceridelor se datorește unei enzime specifice — lipoproteinlipaza sau „*clearing factor lipase*” —, al cărei cofactor principal este heparina.

Trigliceridele care se depun ca rezervă în celula adipoasă iau naștere fie din recombinarea glicerolului cu acizii grași liberi proveniți din hidroliza chilomicronilor și lipoproteinelor sanguine, fie sînt sintetizate *de novo*.

b) *Eliberarea acizilor grași.* Hidroliza trigliceridelor din interiorul adipocitului în acizi grași și glicerol se face sub influența trigliceridlipazei, care este dependentă de concentrația intracelulară a 3'-5'-AMP ciclic. Concentrația AMP ciclic este în raport direct de adenilciclaza intracelulară, care, la rîndul său, este dependentă de o serie de hormoni

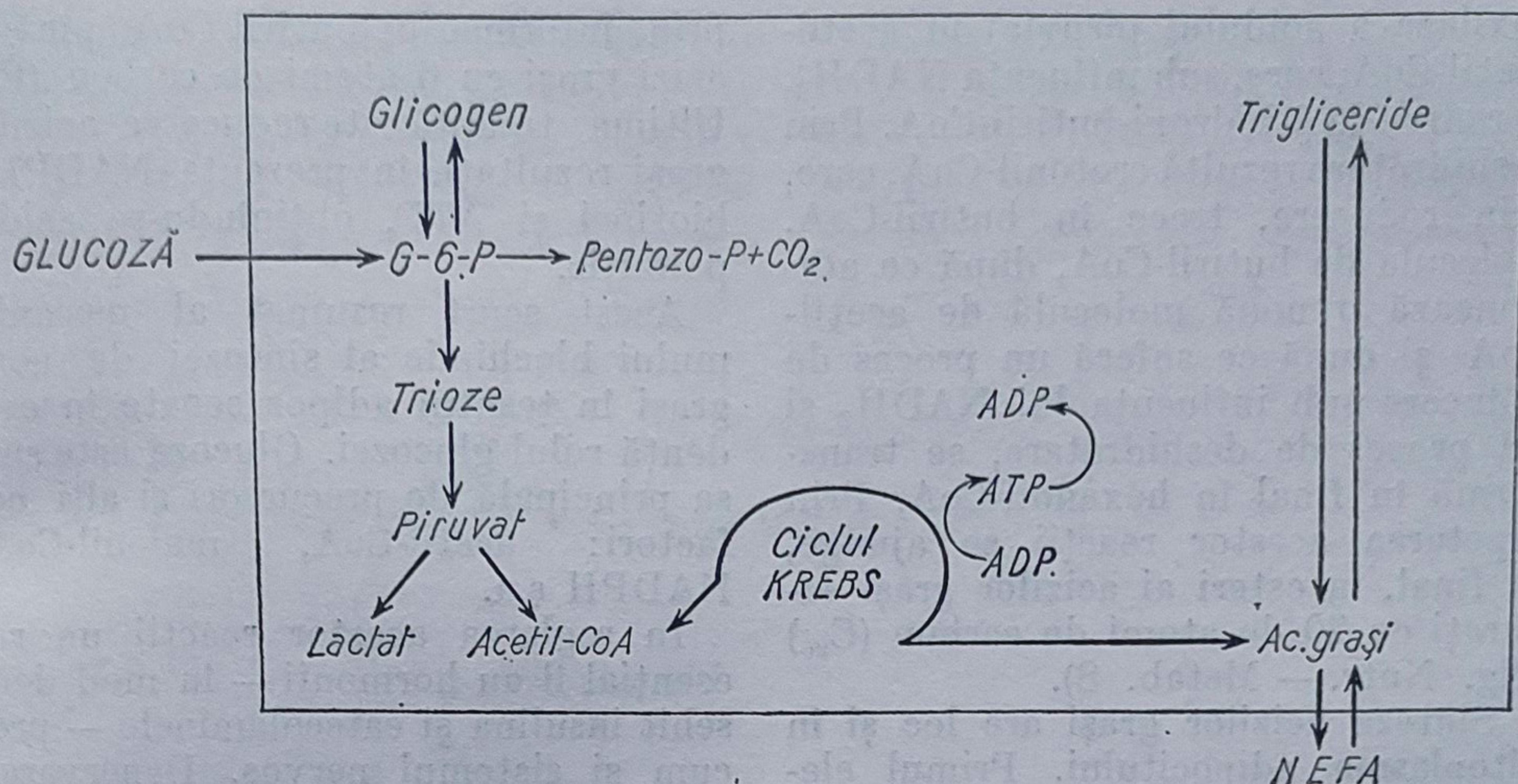


Fig. Nutr. — Metab. 6. — Reprezentarea schematică a activității metabolice a țesutului adipos (după Renold).

(catecolamine, glucocorticoizi, ACTH, STH ș.a.). Insulina scade adenilciclaza, fiind un hormon antilipolitic (fig. Nutr. — Metab. 7).

lipidică — provin în parte din mediul extern, însă iau naștere și prin sinteza intracelulară pornind de la precursori simpli. Această sinteză este

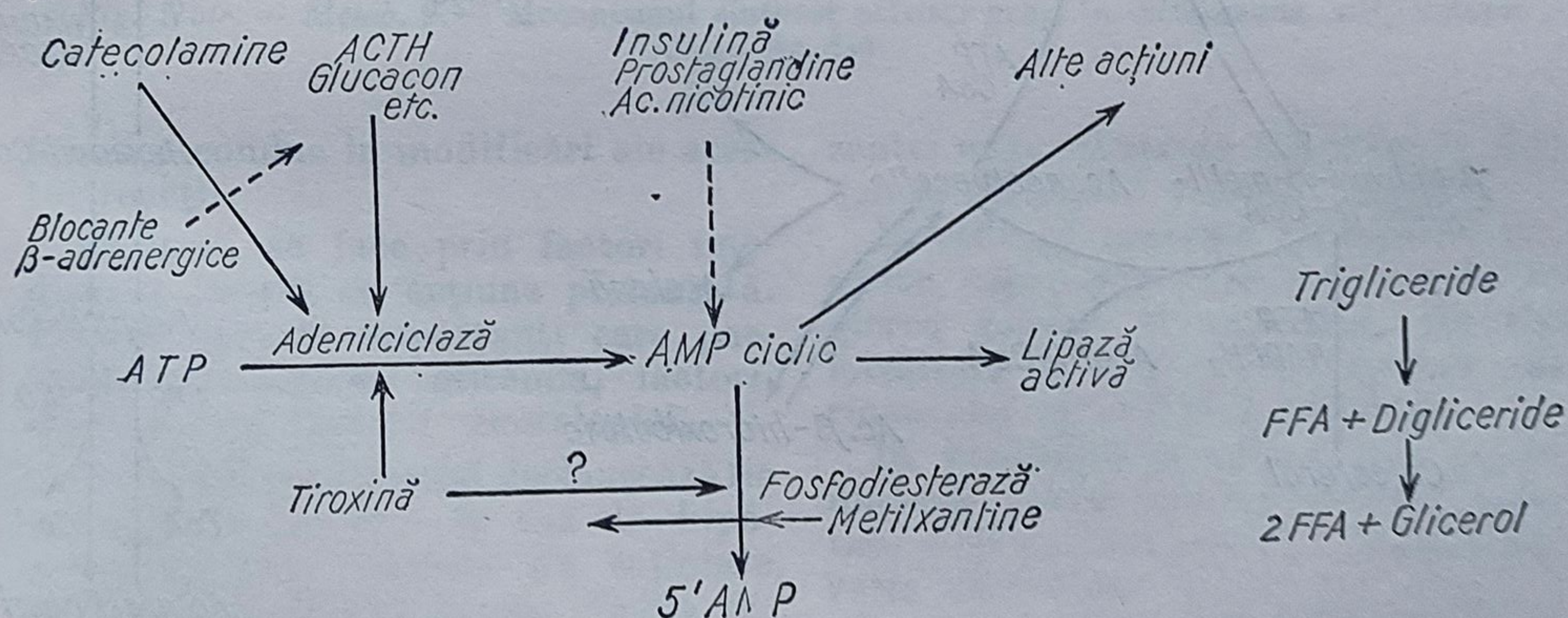


Fig. Nutr. — Metab. 7. — Interrelațiile factorilor care concură la activarea cAMP în țesutul adipos (după W. Sutherland și colab.).

Eliberarea acizilor grași este mai crescută la animalul nehrănit.

c) *Sinteza acizilor grași și a trigliceridelor în adipocit.* Acizii grași pe care adipocitul îi folosește în sinteza de trigliceride — principala formă de rezervă

diminuată de post și restabilită de ingestia alimentară. Sinteza are loc în mitocondrii și în citoplasmă.

Procesul de sinteză în mitocondrii are loc prin condensarea a două molecule de acetil-CoA (care provin din glicoliză, prin acțiunea unei decar-

boxilaze a acidului piruvic) în aceto-acetil-CoA, care, sub influența NADH_2 , se reduce la β -hidroxi-butiril-CoA. Prin deshidratare rezultă crotonil-CoA, care, prin reducere, trece în butiril-CoA. Molecula de butiril-CoA, după ce aditionează o nouă moleculă de acetil-CoA și după ce suferă un proces de reducere sub influența lui NADH_2 și un proces de deshidratare, se transformă în final în hexanoil-CoA. Prin repetarea acestor reacții se ajunge, în final, la esterii ai acizilor grași saturați cu 20 de atomi de carbon (C_{20}) (fig. Nutr. — Metab. 8).

Sinteza acizilor grași are loc și în citoplasma adipocitului. Primul element chimic este tot acetil-coenzima A. Primul intermediar este malonil-CoA. Formarea malonil-CoA depinde de prezența acetil-CoA, CO_2 , ATP,

prin intermediul butiril-CoA, pînă la acizi grași cu 6 atomi de carbon (C_6). Ultima treaptă este reducerea acizilor grași rezultați, în prezența $NADPH_2$, biotinei și ATP, obținîndu-se acidul palmitic.

Acest scurt rezumat al mecanismului biochimic al sintezei de acizi grași în țesutul adipos scoate în evidență rolul glucozei. Glucoza este sursa principală de precursori și alți cofactori: acetil-CoA, malonil-CoA, NADPH ș.a.

În reglarea acestor reacții un rol esențial îl au hormonii — în mod deosebit insulina și catecolaminele — precum și sistemul nervos. Denervarea țesutului adipos, în urma eliminării fibrelor simpatice, duce la profunde modificări (Gajdos).

Tesutul adipos are rol de asemenea

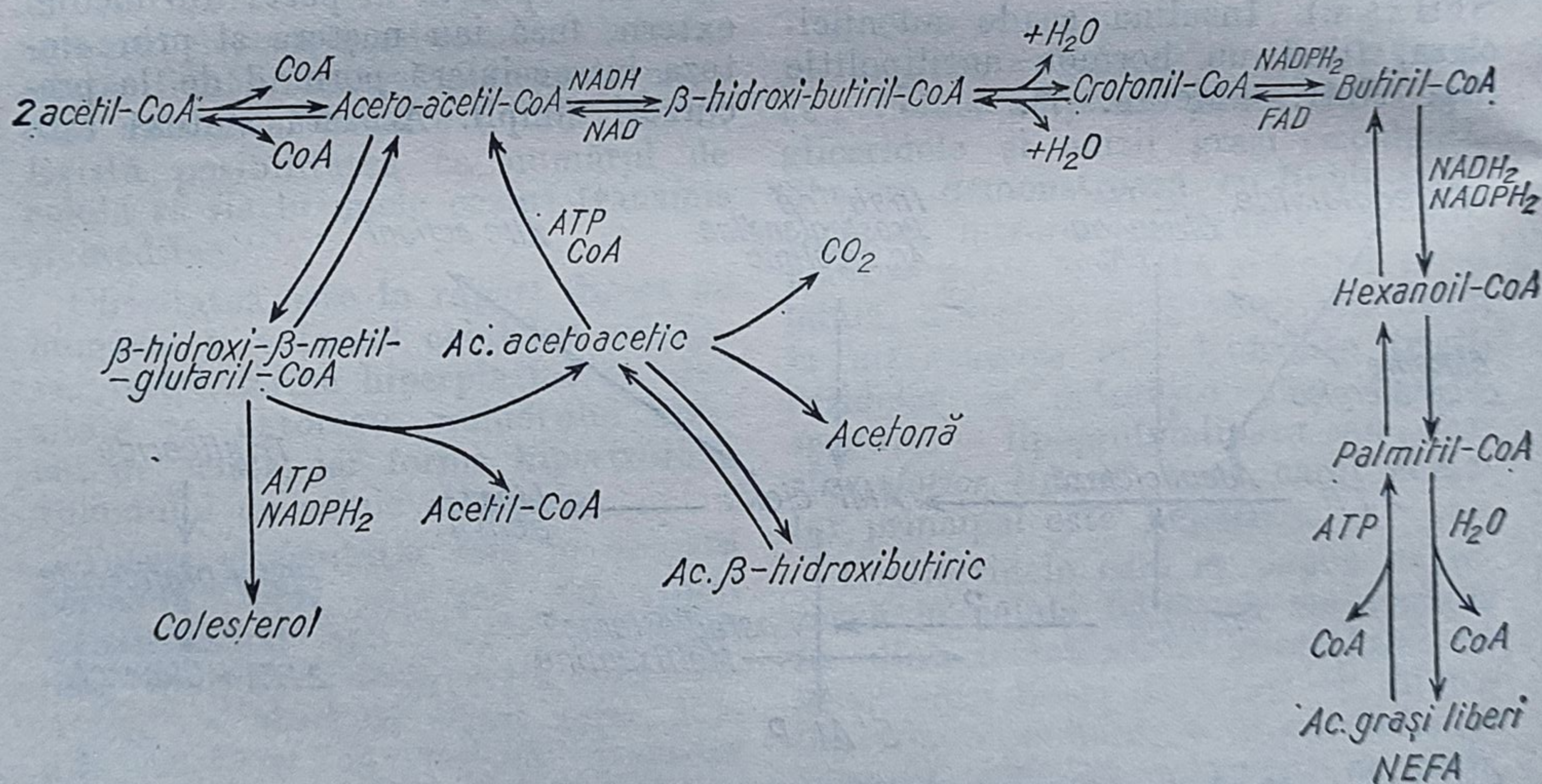


Fig. Nutr. — Metab. 8. — Sinteza și catabolismul mitocondrial al acizilor grași. Relații între sinteza corpurilor cetonice și colesterol (după *M. Siperstein*).

Mn^{2+} și a unor enzime bogate în biotină.

A doua treaptă de sinteză este reprezentată de conversiunea malonil-CoA, în prezența acetil-CoA, NADPH_2 și a unei fracțiuni enzimatică R_2 a,

în sinteza și degradarea aminoacizilor, în degradarea glucozei și în depozitarea de rezervă a ei sub formă de glicogen (în afara utilizării glucozei ca substrat pentru sinteza de acizi grași și trigliceride).

Reglarea senzațiilor de foame și sațietate comportă toate reacțiile prin care animalul își menține constant consumul său alimentar, în condiții metabolice constante. Modificările me-

Reglarea cu punct de plecare digestiv a fost pusă în evidență prin observația că introducerea glucozei în duoden este urmată de scăderea senzației de foame. Acest fapt s-ar datora pre-

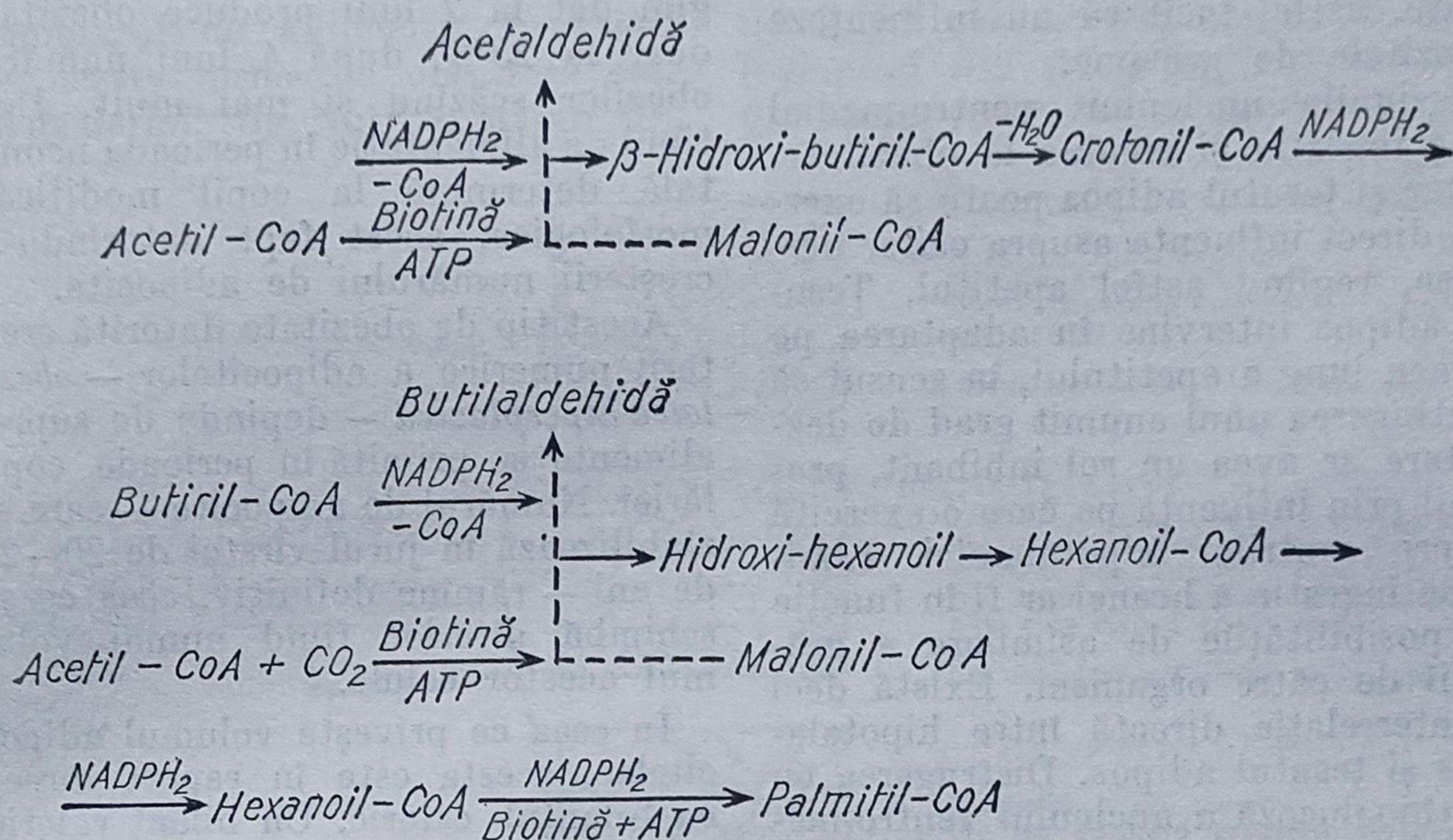


Fig. Nutr. — Metab. 9. — Mecanismul sintezei acizilor grași în citoplasma adipocitului (după Brady).

tabolice conduc la modificări ale acestor reacții.

Reglarea se face prin factori imediați și factori cu acțiune prelungită. Printre factorii importanți care participă menționăm: glicemia, factorii digestivi și factorii neurologici.

Modificările glicemiei declanșează fie senzația de foame — în caz de hipoglicemie —, fie senzația de sațietate — în caz de hiperglicemie. Teoria reglării glicemiei a fost reînnoită prin teoria glucostatică a lui Mayer. Conform acestei teorii, factorul de reglare nu este glicemia, ci diferența arterio-venoasă a glucozei, denumită δ -glucoză. Reducerea δ -glucozei este un indiciu că se consumă glucoză puțină, în această situație declanșându-se sațietatea. O diferență arterio-venoasă mare antrenează, din contră, foamea.

zenței unei substanțe nutritive în duoden și distensiei tubului digestiv.

În ceea ce privește structurile nervoase superioare care intervin în reglarea foamei și sațietății, ele sînt localizate la 3 niveluri: hipotalamus, rinencefal și cortexul cerebral.

În hipotalamus există doi nuclei: nucleul ventro-medial pentru sațietate — și nucleul lateral — pentru senzația de foame.

Acești nuclei sînt influențați de δ -glucoză.

În rinencefal există arii neocorticale în vecinătatea celulelor fronto-temporale care influențează senzația de sete și foame.

În cortex s-a observat că întreruperea conexiunilor lobului frontal cu talamusul duce la senzația de foame. Ablația lobului frontal se însoțește de un consum crescut de alimente.

Cercetări recente făcute de Kennedy precizează că funcția nucleului ventromedial este aceea de a stabiliza și menține țesutul adipos. Prin intermediul său se ajustează cantitatea de alimente, astfel încât să nu influențeze depozitele de grăsime.

Leziunile nucleului ventromedial cresc ingestia și conduc la obezitate.

Dar și țesutul adipos poate să exercite direct influențe asupra căilor nervoase, reglând astfel apetitul. Țesutul adipos intervine în adaptarea pe termen lung a apetitului, în sensul că la atingerea unui anumit grad de dezvoltare ar avea un rol inhibant, probabil prin influența pe care o exercită asupra centrilor hipotalamici. Limita de ingestie a hranei ar fi în funcție de posibilitățile de asimilare a grăsimii de către organism. Există deci o interrelație directă între hipotalamus și țesutul adipos. Distrugerea cu aurioglucoză a nucleului ventromedial întrerupe această relație, conducând la dereglarea apetitului și apariția obezității.

Această homeostazie ponderală existentă obligatoriu la animale își pierde din importanță la om, unde factorii psihici și factorii de mediu influențează într-un procent foarte mare reglarea apetitului.

Etiopatogenie. Așa cum s-a arătat, obezitatea se datorește cantității de țesut adipos din organism, iar în ultimă analiză numărului și volumului adipocitelor. Dezvoltarea unui număr crescut de adipocite se însoțește de un risc crescut de obezitate. Numărul de adipocite se fixează în prima perioadă a vieții. Hirsch a arătat că celulele grăsoase ale șoarecelui se înmulțesc în primele 8—12 săptămâni de viață în raport direct cu alimentația primită. După această perioadă ingestia exagerată de factori nutritivi modifică numai volumul, nu și numărul adipocitelor. Tremolières remarcă o interrelație între obezitatea inițială a

copilului și alimentația mamei în ultima parte a sarcinii. Alimentarea copiilor imediat după naștere cu un regim bogat caloric a indus într-o proporție de 85% obezitatea; același regim dat la 2 luni produce obezitate doar la 23%, după 4 luni numărul obezilor scăzând și mai mult. Deci tipul de alimentație în perioada neonatală determină la copil modificări morfologice, acest fapt datorându-se creșterii numărului de adipocite.

Acest tip de obezitate datorită creșterii numerice a adipocitelor — *obezitatea hiperplazică* — depinde de supraalimentația primită în perioada copilăriei. Numărul de adipocite — care se stabilizează în jurul vârstei de 20—23 de ani — rămâne definitiv, ceea ce se schimbă ulterior fiind numai volumul acestor celule.

În ceea ce privește volumul adipocitelor, acesta este în raport direct cu bilanțul caloric. Un bilanț caloric pozitiv conduce, la adult, la creșterea volumului adipocitelor și la instalarea obezității. Așa cum am mai spus, numărul adipocitelor la adult este fix. Creșterea frecvenței obezității odată cu înaintarea în vârstă se datorește diminuării activității fizice, care duce la transformarea surplusului caloric în trigliceride de rezervă, care se depun în adipocite, mărindu-le volumul. Scăderea în greutate înseamnă diminuarea volumului și nu a numărului de adipocite. În cazul tumorilor hipotalamice, obezitatea se datorește creșterii volumului, și nu numărului adipocitelor. În această situație este vorba despre *obezitatea de tip hipertrofic*, care apare la adult odată cu reducerea activității fizice — fără a se reduce proporțional și alimentația — și are caracter tranzitoriu.

Asocierea unei creșteri a numărului de adipocite — din perioada copilăriei — cu o creștere a volumului — care poate avea loc oricând în timpul vieții — are ca rezultat *obezitatea de*

tip mixt, cea mai frecvent întâlnită, mai ales în rândul femeilor. Când paniculul adipos este limitat (sub 40 kg), factorul determinant al obezității este volumul adipocitelor. Peste această greutate, obezitatea este dependentă de numărul de adipocite. Frontiera între aceste forme de obezitate este greu de definit (fig. Nutr. — Metab. 10).

Unul dintre factorii cei mai importanți ai oricărei forme de obezitate este *supraalimentația* (fig. Nutr. — Metab. 11), care determină și alte perturbări metabolice. Simos arată, pe 4 voluntari, că o alimentație de 2700 cal./m² suprafață corporală (compusă din 94 g proteine și 300 g glucide/m², iar restul lipide) a con-

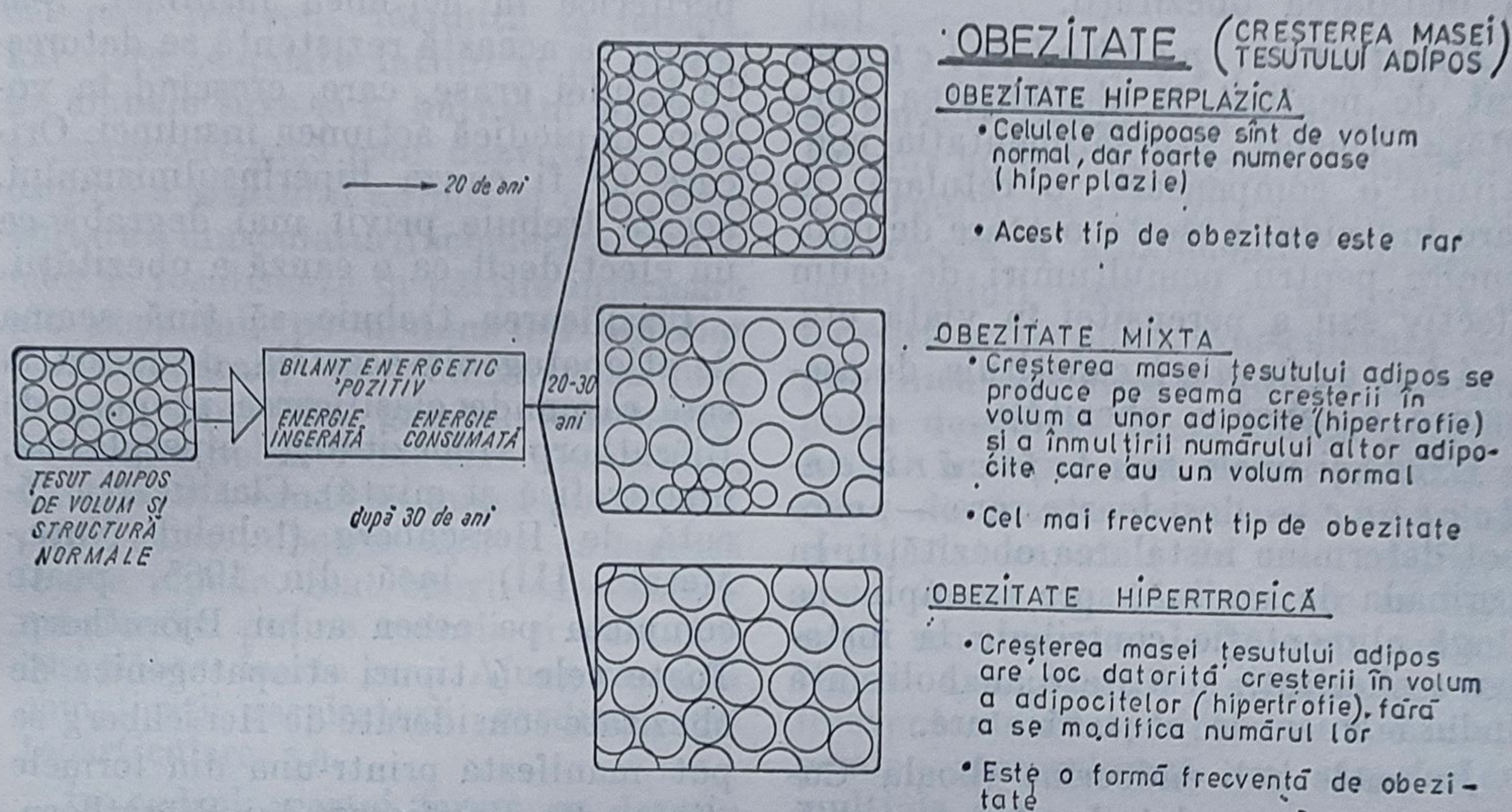


Fig. Nutr. — Metab. 10 — Mecanismele de producere a obezității.

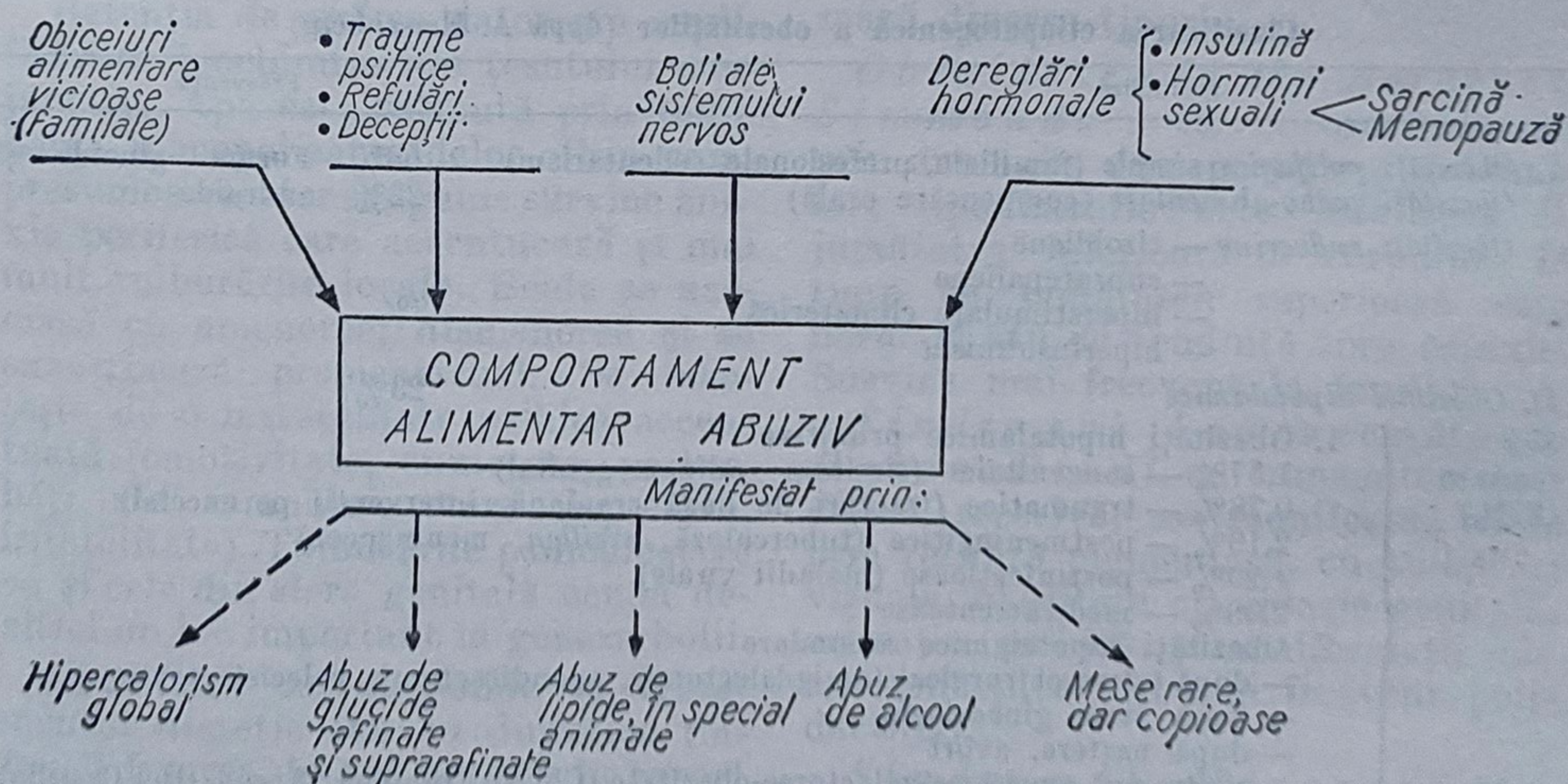


Fig. Nutr. — Metab. 11. — Comportamentul alimentar abuziv este una din cauzele cele mai frecvente ale bilanțului energetic pozitiv.

duș la o suprapondere de 13—26% în decurs de 3 săptămîni.

Un alt factor important este *lipsa de activitate fizică* sau *diminuarea* ei în raport cu consumul alimentar. Abandonarea sportului, modificări ale modului de viață, vîrsta, profesiunile sedentare etc. sînt tot atîția factori care pot contribui la instalarea obezității.

Factorii psihologici nu sînt de neglijat în declanșarea obezității. Uneori, supraalimentația constituie o compensare, o refulare, în care individul găsește o stare de mulțumire pentru nemulțumiri de ordin afectiv sau a nereușitei în viață etc.

Alcoolismul constituie de asemenea o cauză a obezității.

Există și unele *modificări endocrine* — deși foarte rare —, care pot determina instalarea obezității. În perioada de sarcină, spre exemplu, pe lîngă alimentație contribuie la instalarea obezității și o stare anabolizantă indusă chiar de această stare.

În unele boli endocrine (boala Cushing, spre exemplu) obezitatea consti-

tuie un simptom obligatoriu. În adenomul Langerhans, datorită hipersecreției de insulină și foamei permanente consecutive, se ajunge la obezitate secundară accentuată. Sindromul adipozo-genital, hipotiroidia se însoțesc de asemenea de obezitate.

Hiperinsulinismul, frecvent în obezitate, se datorește unei rezistențe periferice la acțiunea insulinei. S-ar părea că această rezistență se datorește celulei grase, care, crescînd în volum, împiedică acțiunea insulinei. Ori, care ar fi cauza hiperinsulinismului, acesta trebuie privit mai degrabă ca un efect decît ca o cauză a obezității.

Clasificarea trebuie să țină seama de etiopatogenia acesteia, deziderat la care răspunde clasificarea propusă de Björnthorp (obezitatea hiperplazică, hipertrofică și mixtă). Clasificarea făcută de Herschberg (tabelul Nutr.-Metab. III), încă din 1965, poate completa pe aceea a lui Björnthorp. Toate cele 4 tipuri etiopatogenice de obezitate considerate de Herschberg se pot manifesta printr-una din formele clinice din clasificarea lui Björnthorp.

Tabelul Nutr. — Metab. III

Clasificarea etiopatogenică a obezităților (după A. Herschberg)

Denumire		Frecvență	
A. Obezități polifagice simple (familiale, profesionale, sedentarism)		53%	Forme ginoide și
B. Obezități psiho-alimentare (compensare orală)		22%	androide
C. Obezități endocrine — tiroidiene			
— suprarenaliene			
— hiperstimulare climaterică		2%	
— hiperinsulinism			
D. Obezități hipotalamice		23%	
Sex feminin (87%)	1. Obezități hipotalamice primitive		
	1,57% — congenitale (sindrom adipozo-genital)		
	0,78% — traumatice (fracturi de bază craniană, intervenții pe encefal)		
	2,19% — postmeningitice (tuberculoză, oreillon, meningococ)		
	4,29% — postinfecțioase (maladii virale)		
	2,09% — medicamentoase		
	2. Obezități hipotalamice secundare		
	— după stres chirurgical (amigdalectomie, apendicectomie, colecistectomie)		
	— după stres ginecologic		
	— după naștere, avort		
	— sindromul amenoree-galactoree-obeizitate (Chiari-Frommel; Argonz-Del Castillo)		
	— după stres psihic acut		

Forme clinice. În afară de forma comună generalizată, care apare sub cele 3 aspecte menționate (hiperplazică, hipertrofică și mixtă), s-au mai descris și o serie de forme clinice de obezitate după localizarea segmentară a țesutului adipos și gradul de participare a musculaturii.

Obezitatea de tip ginoid — cel mai frecvent întâlnită la femeie, dar care se poate întâlni și la copilul de ambele sexe și la bărbatul adult — se caracterizează prin dezvoltarea deosebită a țesutului adipos și o subdezvoltare a musculaturii scheletice. Grăsimile se localizează în părțile inferioare ale corpului, pe abdomenul inferior (subombilical), pe flancuri, șolduri, coapse, genunchi, gambe. Musculatura acestor bolnavi este slab dezvoltată; din această cauză se mișcă puțin, sunt puțin activi, obosesc ușor și se îngrașă foarte repede. Sunt obezii care consumă foarte puține calorii și care totuși slăbesc foarte greu. Ajung rapid la complicații respiratorii, cardiace, osteoarticulare ș.a.

În cadrul acestei forme se descriu tipuri speciale, în care retenția de apă și sare are un rol principal.

Retenția de apă se datorește modificărilor biochimice ale țesutului conjunctiv. Apa este reținută prin îmbibarea mucopolizaharidelor. Prin compresiunea vaselor sanguine survine anoxia periferică care accentuează și mai mult tulburările locale. Boala se asociază cu amenoree, dismenoree și se exacerbează premenstrual. Se însoțește de o instabilitate psihică accentuată (emotivitate, anxietate, perturbări ale somnului, stare depresivă, iritabilitate). Tulburările psihoafective ca și cele din sfera genitală ocupă de altfel un loc important în geneza bolii.

Obezitatea nu răspunde la tratamentul dietetic sau cu diuretice (întrucât fixarea de apă nu este în raport cu retenția de sare din organism). Administrarea de cortizon — mijloc

de acțiune directă la nivelul mucopolizaharidelor — este urmată de unele rezultate pozitive; de asemenea, administrările de hialuronidază. Tratamentul se face în spital.

O formă specială de celulită este *maladia Dercum* (obezitate cu hiperestezie cutanată: infiltrația adiposă este dureroasă), care are caracter familial.

Obezitatea de tip android se caracterizează prin dezvoltarea țesutului adipos în regiunea superioară a corpului (ceafă, gât, umeri, partea superioară a abdomenului, deasupra ombilicului), respectându-se partea inferioară a corpului. Musculatura este puternică, iar stratul adipos este mai puțin dezvoltat ca în forma ginoidă. Acești indivizi sunt foarte activi, se plîng de foame accentuată, mănîncă mult, sunt capabili de eforturi fizice mari. Acest tip de obezitate se întâlnește mai frecvent la bărbați, decît la femei. Complicațiile metabolice sunt frecvente: diabet, hiperuricemie, dislipemie, ateroscleroză cu manifestări multiple etc.

Există și unele cazuri mai rare de obezitate, cu *caracter genetic*, care realizează diverse tipuri.

Obezitatea de tip Baraques-Simmonds se caracterizează prin anomalia de repartiție a grăsimilor; lipodistrofia este localizată la jumătatea inferioară a corpului, în timp ce jumătatea superioară este normală sau cu tendință spre cașexie. Survine mai frecvent la femei.

Sindromul Lawrence-Moon-Bardet-Biedl, cu transmitere ereditară recesivă, se manifestă clinic prin retinită pigmentară, cu tulburări vizuale, obezitate cu aplazie genitală, arierație psihică și malformații ale extremităților (cel mai frecvent polidactilia).

Sindromul Morgagni-Morel, mai frecvent la femei, se caracterizează prin obezitate localizată mai

frecvent la centura pelviană, hirsutism, diabet, hiperostoză frontală internă și tulburări neuro-psihice (cefalee, tulburări psihice, crize comițiale).

Complicații. Diabetul zaharat. Obezitatea este una dintre principalele cauze ale diabetului zaharat. Peste 80—90% dintre diabeticii actuali au fost sau sînt suferinzi de obezitate. Se consideră că drumul parcurs de un bolnav de la obezitate la diabetul zaharat clinic manifest trece prin 4 stadii de evoluție.

Stadiul I — glicemia luată dimineața pe nemîncate este normală sau scăzută; curba de hiperglicemie provocată este joasă sau plată. Dacă se dozează insulina din sînge, se vor găsi cantități mult crescute (hiperinsulinismul este o caracteristică a acestui stadiu).

Stadiul II — glicemia recoltată dimineața pe nemîncate este de asemenea normală, dar proba de hiperglicemie provocată devine patologică.

Stadiul III — glicemia recoltată dimineața pe nemîncate este patologică, ca în orice diabet zaharat. Curba hiperglicemiei provocate este modificată.

În toate aceste trei stadii de evoluție, o scădere în greutate aduce normalizarea probelor de laborator și deci îndepărtarea pericolului imediat al apariției diabetului zaharat. În cazul în care nu se instituie tratamentul și bolnavul continuă să rămînă supraponderal, atunci se ajunge la **stadiul IV** de evoluție, în care de fapt obezitatea s-a transformat definitiv într-un diabet zaharat clinic manifest. În acest stadiu slăbirea bolnavului nu aduce după sine dispariția bolii. Există unele situații în care diabetul nu mai poate fi echilibrat decît cu insulină.

Complicații cardiovasculare. Hipertensiunea arterială. Toate statisticile sînt de acord asupra faptului că hipertensiunea arterială —

important factor de risc aterosclerotic — este foarte frecventă în rîndul obezilor de toate vîrstele, comparativ cu incidența sa în rîndul populației generale (peste 50% dintre obezi prezintă hipertensiune). Dumitrescu constată o incidență a hipertensiunii arteriale de peste 48% în rîndul obezilor peste 40 de ani, cu predominanță la femei. Depistarea într-o colectivitate de muncitoare textile a arătat că hipertensiunea arterială este de 8 ori mai frecventă în rîndul femeilor obeze, comparativ cu cele normo- sau subponderale. Scăderea în greutate influențează pozitiv și valorile tensionale care diminuează. Dacă însă au survenit modificări degenerative vasculare sau complicații renale, scăderea în greutate nu se mai însoțește de scăderea valorilor tensiunii arteriale.

Insuficiența cardiacă. Inima obezului lucrează din greu, datorită travaliului crescut impus de deplasarea unei mase corporale mai mari. Pe lîngă aceasta, este bine să nu uităm că la obez apare — pe lîngă hipertensiunea arterială menționată — și o creștere a valorilor tensionale la nivelul plămînului, care mărește și mai mult efortul depus de mușchiul cardiac. Dacă la aceasta adăugăm infiltrarea grasă a însuși mușchiului cardiac și, uneori, leziunile vaselor coronariene, ne putem ușor explica de ce apare atît de des insuficiența cardiacă la obezi. Depozitele de grăsime depuse între fibrele mușchiului cardiac reduc capacitatea sa de contracție, duc la atrofia a însuși fibrelor musculare cardiace, fapt care explică moartea subită, adesea constatată cînd obezul face un efort mai deosebit.

Insuficiența cardiacă poate fi indusă la obez și de alte cauze: abdomenul gras și meteorizat; mișcările mușchiului diafragmatic diminuate; respirația superficială îngreuiază oxigenarea sîngelui etc.

Ateroscleroza. S-a observat că există o legătură directă între obezitate și apariția degenerărilor vasculare. Ateroscleroza apare mai frecvent și mai devreme în rândul obezilor (cu cel puțin 10 ani mai devreme decât la normoponderali, astfel încât un obez care a ajuns la 50 de ani are vasele unui individ cu greutate normală care a depășit 60-65 de ani). După unii cercetători mortalitatea prin ateroscleroză la obez, comparativ cu cei normoponderali, este de 162%. Acest procent variază direct proporțional cu excesul ponderal. Moartea prin infarct miocardic sau accidente vasculare cerebrale este mai frecventă în caz de obezitate (60% dintre femeile și 53% dintre bărbații morți prin infarct miocardic au fost obezi; 55% dintre femeile și 45% dintre bărbații morți prin hemoragii cerebrale au fost de asemenea obezi) (Dumitrescu).

Varicele membrelor inferioare. La apariția varicelor contribuie creșterea compresiunii pe venele abdominale (și din pelvis), datorită acumulării de grăsime în abdomen. Constipația, obișnuită la obezi, are de asemenea un rol în apariția varicelor datorită compresiunii pe care cecul și colonul o exercită asupra venelor iliace.

Complicații respiratorii. Dispneea de efort se întâlnește la peste 84% dintre obezi (mai mult sau mai puțin accentuată).

Această „sete de aer” se datorește diminuării capacității vitale. La aceasta contribuie și faptul că mișcările diafragm tice sînt mult scăzute. De asemenea, datorită grăsimii, mișcările mușchilor intercostali sînt diminuate, toracele este fixat în inspirație moderată, iar excursiile respiratorii sînt și ele diminuate. Datorită infiltrației grase printre pereții alveolari, este posibil ca și difuziunea gazelor să fie împiedicată.

Necesitățile de oxigen ale obezului sînt mult mai mari decât ale normo-

ponderalului, datorită acumulării de țesut adipos. Dispneea poate apărea deci la obez chiar în lipsa insuficienței cardiace.

Lipsa de oxigen conduce la creșterea retenției de bioxid de carbon, care produce adesea depresiunea centrului respirator și unele tulburări centrale manifestate printr-o somnolență continuă (sindromul Pickwick).

Complicații la nivelul aparatului locomotor. Reumatismul cronic degenerativ se întâlnește frecvent la obezi. Durerile articulare sînt semnalate la peste 70% din cazuri.

Și alte manifestări degenerative osoase sau articulare — spondiloze, spondilartroze, poliartroze, picior plat etc. — se întâlnesc mult mai frecvent la obez.

Obezitatea se mai însoțește și de alte tulburări: subțierea epidermei, pierderea elasticității dermei, care favorizează apariția de vergeturi; laxitate ligamentară; hipotonie musculară; fragilitatea tendoanelor și uzura precoce a cartilajelor articulare.

Complicații hepatice și biliare. Ficatul obezului suferă adesea o infiltrare grasă, care în timp duce la apariția unei hepatite cronice.

Vezișcula biliară este de asemenea suferindă (în special hipotonă), adesea survenind litiaza biliară. În geneza litiazei abuzul alimentar joacă un rol important.

Complicații la nivelul sistemului nervos central. În evoluția obezității sînt obișnuite cefaleea, vertijele, astenia și unele tulburări psihice (anxietate, fobii, obsesii ș.a.).

Complicații ginecologice și obstetricale. Amenoreea sau tulburările de ciclu ovarian sînt prezente la peste 30—40% dintre femeile obeze. Acestea suportă greu sarcina, datorită complicațiilor generale, iar nașterea se însoțește mai frecvent

de accidente sau complicații, decât în cazul normoponderalelor. Mortinatalitatea este și ea mai crescută.

Tratament. Slăbirea unui obez este un act mult mai dificil decât se pare. Afirmatia apare logică, dacă cititorul a înțeles mecanismele obezității.

Iată de ce, de la început, ne adresăm obezului spunându-i că *fără o cooperare strinsă între el și medic, orice efort de a slăbi este inutil.*

Cooperarea este necesară în vederea:

- stabilirii diagnosticului complet al obezității (forma bolii, cauzele care au determinat vicierea comportamentului alimentar, felul în care se manifestă acesta etc.); fără ajutorul bolnavului, medicul nu poate preciza aceste detalii;

- instituirii unui tratament corespunzător (bazat pe aceste elemente);

- urmăririi îndeaproape a bolnavului.

Principiul terapeutic fundamental în obezitate este transformarea dezechilibrului energetic pozitiv într-un dezechilibru energetic negativ. Realizarea acestui deziderat este posibilă prin:

- raționalizarea comportamentului alimentar, care întotdeauna presupune și

- raționalizarea modului de viață.

Din punct de vedere practic, se procedează în felul următor:

- se obțin de la bolnav toate detaliile legate de comportamentul alimentar și se controlează veridicitatea lor cu ajutorul celorlalți membri ai familiei;

- se analizează factorii care au provocat vicierea comportamentului alimentar; în acest sens trebuie cunoscute toate datele legate de modul de viață, de muncă, factorii emoționali negativi.

Examenul clinic și biologic complex permite un bilanț al „stării” de boală și sănătate. Bolnavului i se va explica

clar cum a ajuns obez și ce trebuie să facă pentru a slăbi.

În aceste momente intervenția medicului este categorică. Se atrage atenția în mod ferm asupra factorilor sociali, economici, profesionali, familiali și individuali care au favorizat vicierea comportamentului alimentar. O parte dintre aceștia (profesionali, de exemplu) sînt mai greu de influențat. În schimb, factorii familiali și individuali pot fi ameliorați. Acel faimos „cerc vicios” din obezitate trebuie întrerupt prin:

- regim alimentar restrictiv;

- cultură fizică.

Deoarece apetitul crescut al obezului îi provoacă acestuia mari suplicii, uneori este nevoie de a-l inhiba cu ajutorul medicamentelor anorexigene (Anapetol, Silutin etc.).

Acestea sînt măsurile de primă urgență. Concomitent se începe raționalizarea modului de viață prin ameliorarea acelor factori pe care i-am amintit.

Medicul îi va explica obezului că slăbirea, deși este un proces continuu, va fi întreruptă de perioade de staționare. Acestea nu trebuie să-l descurajeze.

Regimul alimentar va fi hipocaloric, cu un aport de aproximativ 1 200—1 300 calorii în condiții obișnuite de activitate.

În spital sau în condiții de repaus absolut, aportul caloric poate fi redus la 800 sau 400 calorii și, uneori, se poate recurge chiar la postul absolut.

În cazul regimului hipocaloric proteinele vor fi date în proporție de 1-1,5 g/kg greutate ideală, atît pentru rolul lor plastic, cît și pentru faptul că stimulează ritmul metabolismului, accelerînd astfel arderile.

Rația lipidică va fi redusă la aproximativ 40-50 g/zi, întrucît lipidele furnizează un aport caloric crescut, dezavantajos într-un astfel de regim.

Regimul va fi sărac în glucide, știut fiind că factorul principal în realizarea obezității îl constituie dezechilibrul alimentar în sensul unui consum exagerat de glucide sub formă de dulciuri concentrate, făinoase, pâine ș.a.

În general, un regim hipocaloric cu proteine suficiente, bogat în legume verzi și fructe, acoperă nevoile de vitamine hidrosolubile și de minerale ale obezului. În perioadele în care se aplică un regim mai restrictiv sau postul absolut, se pune problema suplimentării rației cu vitamine, pentru a se evita fenomenele carentiale în acești factori nutritivi.

Într-un regim hipocaloric sînt permise următoarele alimente:

- laptele smîntînit, iaurtul degresat, brînză de vaci dietetică, urda;

- carnea slabă de vacă, vițel, miel, pasăre (pui);

- peștele slab de rîu (șalău, știucă, lin);

- ouăle fierte tari, albușul de ou;

- dintre legume: ciuperci, roșii, ridichi, andive, salată verde, ardei grași, castraveți, conopidă, spanac, lobodă, dovlecei, varză albă, fasole verde (preparate ca salate, fierte înăbușit sau sub formă de soteuri);

- dintre fructe: mere crețesti, lămii, grepuri, portocale, mandarine, pene verde, coacăze, fragi, afine, vișine, cireșe timpurii ș.a. (crude, ca salată de fructe, coapte sau sub formă de compoturi îndulcite cu zaharină);

- dintre grăsimi: uleiuri vegetale, margarină (în cantitate redusă);

- dintre băuturi: sifon, sucuri de legume și de fructe, lapte ecremat;

- sarea: în medie 5-8 g/zi.

Lichidele sînt permise în cantități de cel puțin 1 1/2 l apă/zi. Orice restricție de lichide diminuează diureza și provoacă acumularea de reziduuri în organism.

Sînt interzise următoarele alimente:

- cașcavalul, *schweitzer*-ul, *camembert*-ul — în general toate brînzeturile

grase, sărate și fermentate — laptele integral, iaurtul gras, brînză de vaci grasă;

- cărnurile grase, peștele gras, conservele de carne și de pește, afumăturile, mezelurile grase;

- pâinea și paste făinoase în cantitate mare;

- ouăle prăjite;

- leguminoasele uscate (fasolea, mazărea, lîntea, bobul);

- cartofii în cantitate mare;

- dintre fructe: stafide, smochine, curmale, struguri, prune, oleaginoase (alune, nuci, arahide);

- dintre grăsimi: frișcă, smîntînă, slănină, untură;

- sosurile cu rîntaș, cele cu grăsimi multă, maioneza;

- supele și ciorbele grase, cele cu făinoase;

- dulciurile concentrate, cremele, aluaturile cu grăsimi (așa-zisul aluat fraged);

- dintre lichide: băuturi îndulcite, siropuri, alcool, lapte integral, cafea, ceai rusec;

- condimentele: oțet, ierburi aromatate, mărar, pătrunjel, cimbru ș.a.

Se vor da 5-6 mese pe zi, asigurîndu-se astfel o metabolizare mai bună a caloriilor realizate și împiedicîndu-se acumularea lor sub formă de țesut adipos.

În cura severă de slăbire sau în caz de constipație, se recomandă adăugarea la salată a 1-2 linguri de ulei de parafină, care va înlocui total sau parțial untdelemnul. (Indicația este valabilă numai pentru un timp limitat, pentru că uleiul de parafină împiedică absorbția vitaminelor liposolubile.)

La începutul curei se dau cîteva sfaturi generale:

- să nu se consume nimic între mesele principale;

- să nu se abuzeze de sare;

- să nu se consume alcool (alcoolul îngrașă);

— să se respecte întocmai cantitățile de alimente indicate;

— să nu se fumeze (fumătorul crede că prin fumat își menține silueta — inexact!).

La Centrul de nutriție și boli metabolice din București prescriem următorul regim-tip care realizează aproximativ 1 000 calorii — 75 g proteine, 100 g glucide și 35 g lipide:

Regimul pentru o zi:

Dimineața: 200 g lapte (rece sau cald, după gust);

Ora 10: o chiflă (50 g) sau o felie de pâine (50 g), brinză de vaci dietetică (50 g) sau carne foarte slabă (50 g);

Ora 13: — salată de crudități din 200 g varză (albă sau roșie), ridichi (de lună sau negre), andive, salată verde, castraveți, ardei grași, ciuperci proaspete, conopidă, cu o linguriță de ulei, lămâie sau oțet sau;

— o farfurie de supă sau ciorbă preparată din aceleași cantități cu cele indicate pentru salată; se pot înlocui unele legume cu spanac, lobodă, dovlecei ș.a.

— 100 g carne de vacă slabă (mînzat, pasăre) fiartă, friptă, tocată, înăbușită, sau 150 g pește slab (stavrid, cod, știucă, șalău congelat sau proaspăt) fiert, fript, la cuptor, sau 150 g brinză de vaci slabă;

— 1 măr (100 g).

Ora 20: 150 g cartofi sau 200 g soté de dovlecei, 100 g carne, 1 măr.

Se poate înlocui carnea cu 50 g parizer sau șuncă de Praga sau crenvurști, dar în acest caz se va înlocui uleiul de la salată cu ulei de parafină sau se va exclude complet din rația acelei zile.

În afară de regimul de 1 000 calorii, în Clinica de nutriție și boli metabolice din București se mai folosesc și alte tipuri de regim hipocaloric ca:

— *regimul de 400 calorii*, care poate fi alcătuit ca în tabelul Nutr.-Metab. IV;

— *regimul de 600 calorii*, care poate fi alcătuit ca în tabelul Nutr.-Metab. V;

— *regimul de 800 calorii*, care poate fi alcătuit ca în tabelul Nutr.-Metab. VI:

Tabelul Nutr. — Metab. IV

Aliment	Cantitate (g)	Protide (g)	Lipide (g)	Glucide (g)	Calorii
Lapte	250 ml	10	5	10	
Brinză de vaci	90	15	—	—	
Carne	100	20	5	—	
Fructe	100	—	—	10	
Legume	300	—	—	15	
Total:		45	10	35	400

Tabelul Nutr. — Metab. V

Aliment	Cantitate (g)	Protide (g)	Lipide (g)	Glucide (g)	Calorii
Lapte	250 ml	10	5	10	
Brinză de vaci	150	25	3	—	
Carne	150	30	7	—	
Fructe	200	—	—	20	
Legume	400	—	—	22	
Total:		65	15	52	600

Tabelul Nutr. — Metab. VI

Aliment	Cantitate (g)	Protide (g)	Lipide (g)	Glucide (g)	Calorii
Lapte	500 ml	20	10	20	
Brinză de vaci	180	30	3	—	
Carne	150	30	7	—	
Fructe	250	—	—	25	
Legume	600	—	—	30	
Total:		80	20	75	800

— *regimul de 240 calorii* este reprezentat de 300 g brinză de vaci;

— *regimul lactat*: 1 litru de lapte pe zi, care aduce aproximativ 600 cal.;

Regimul de fructe: de exemplu 1 kg mere = 400 cal. ș.a.

Chiar cu un regim hipocaloric constant ținut, treptat scăderea în greutate se poate opri, apărând așa-numita stare „în platou” a curbei ponderale. Aceasta se poate produce printr-o retenție de apă tranzitorie. În acest caz regimul nu trebuie abandonat, ci se va continua, asociindu-se eventual un diuretic, pînă cînd se depășește această stare și curba ponderală începe iar să coboare. În caz de nereușită este indicată internarea bolnavului în spital pentru supunerea sa la o dietă mai severă.

O modalitate de tratament folosită destul de frecvent în condiții de spitalizare este și *postul absolut* (zero calorii), în cursul căruia bolnavul, aflat în repaus absolut la pat, primește o cantitate de 1 500—2 500 ml ceai îndulcit cu zaharină, cu suplimentarea vitaminelor pe cale parenterală. Practicarea curei de post absolut trebuie să se facă însă numai la indicația strictă a medicului și sub supravegherea acestuia, limitîndu-se în timp. Se poate aplica în diverse variante: fie 1-3 zile consecutiv (nu se vor depăși 7 zile), fie alternînd 1-2 zile de post cu zile de fructe sau de brinză de

vaci, fie o zi pe săptămînă. De menționat că postul absolut se recomandă numai persoanelor tinere, fără afecțiuni cardiovasculare sau de altă natură, care ar putea fi agravate prin privarea totală a organismului de aportul caloric.

Treptat, pe măsură ce s-a realizat dezideratul urmărit — scăderea în greutate —, aportul caloric se poate crește la 1 500—1 800 calorii, valoare care fiind sub nivelul rației individului normal va asigura menținerea greutății în continuare la nivelul dorit.

Cultura fizică. Am arătat că sedentarismul este deseori prezent la obezi. Acesta se va accentua pe măsură ce obezitatea progresează. Iată de ce intensificarea activității fizice este obligatorie în tratamentul obezității. Realizarea acestui deziderat se face prin cultură fizică liberă sau medicală. Indicația pentru una dintre forme o va face medicul, în funcție de prezența sau absența complicațiilor (în special cardiovasculare).

Cultura fizică medicală se practică în centre specializate, sub controlul medicului.

Cultura fizică liberă se prescrie de comun acord medic-bolnav, în funcție de posibilitățile de realizare: mers pe jos, cros, ciclism, înot, patinaj, turism, tenis de cîmp, gimnastică, jocuri sportive. Opiniem pentru mersul pe jos, zilnic cîte 60—90 de minute sau chiar mai mult. Excursiile la mare

sau la munte cu mersul prelungit pe jos în timpul vacanțelor vin să completeze această indicație. Pe lângă efectele mișcării propriu-zise, rezultatele psihice obținute nu sînt deloc de neglijat. Bolnavul începe din nou să simtă plăcerea de a trăi activ și în aer liber. Se pot practica și toate celelalte sporturi, dar moderat și ritmic. Nu sînt recomandate de la început eforturile fizice mari, bruște dar sporadice, urmate de febră musculară, astenie, creșterea apetitului, sete exagerată. Efectele acestor excese, caracteristice de altfel bolnavilor în perioada lor de entuziasm în fața practicării sportului, sînt cunoscute. De regulă, în primul loc accesibil se potolește setea, cu bere sau sucuri, iar acasă sau tot acolo se ingerează „caloriile consumate” anterior.

În concluzie, trebuie să se știe că eficiența maximă a culturii fizice se obține numai prin eforturi fizice moderate, dar zilnice, practicate toată viața.

Medicația. Întrebuințarea medicamentelor nu este o regulă în tratamentul obezității. Fiecare obez trebuie să știe acest lucru și să nu aștepte de la „miraculoasele tablete de slăbit” efecte pe care ar trebui să le obțină printr-un regim alimentar sever restrictiv.

Dacă totuși medicul decide utilizarea lor, aceasta se face:

— pentru a inhiba apetitul crescut al obezului;

— pentru a stimula catabolismul general al organismului, în felul acesta grăbindu-se negativarea balanței energetice;

— pentru a favoriza eliminarea apei din organism (diuretic).

Inhibarea apetitului se obține cu ajutorul Silutinului, medicament cu acțiune asupra sistemului nervos central, și a Gastrofibranului, care acționează „la periferie”, provocînd senzația de sațietate precocă.

Silutinul se administrează cîte un drajeu cu 30 de minute înaintea celor trei mese. Efectul său de scădere a apetitului durează 6-7 ore. În acest interval, cei care încearcă să mănînce nu simt nici o plăcere.

Gastrofibranul se administrează cîte 4-5 tablete, înghițite cu puțină apă în momentul apariției senzației de foame. Inhibarea apetitului durează aproximativ 4 ore, după care doza se poate repeta.

Tratamentul cu Silutin și Gastrofibran durează 1-2 luni, în funcție de indicația medicului. Oricum, bolnavul trebuie să rețină că: *Silutinul și Gastrofibranul se administrează pentru a înlesni respectarea dietei și nu pentru a permite obezului abuzuri alimentare.*

Se cunosc și alte medicamente cu efecte anorexigene. Dacă bolnavul dispune de ele, va consulta medicul și numai după aceea, conform prescripțiilor acestuia, le va consuma.

Medicamentele din categoria stimulamentelor catabolismului sau diureticele se întrebuințează rar, pentru perioade scurte, sub supraveghere medicală strictă. Este bine ca obezul să cunoască acest lucru.

HIPERURICEMIILE

Pe baza unor cercetări statistice efectuate de Ryckewaert se poate considera că cifrele medii ale uricemiei la populația sănătoasă sînt de 50 ± 10 mg/l la bărbați și de 40 ± 10 mg/l la femei. Totuși există o proporție de 3% bărbați sănătoși cu o uricemie în jur de 70 mg/l și 20% cu valori între 60 și 70 mg/l. La femei se găsesc de asemenea 3% dintre cele sănătoase cu uricemia în jur de 60 mg/l și 10% cu uricemia în jur de 55 mg/l. Se poate deci considera patologică orice uricemie care depășește valoarea de 70 mg/l la bărbat și cea de 60 mg/l la femeie.

Cantitatea de acid uric existentă în organism depinde, pe de o parte, de aportul și metabolismul purinelor, iar pe de altă parte de excreția de acid uric.

Aportul de acid uric este în raport cu:

a) ingestia de purine: o cantitate mare de purine ingerată este urmată adesea de hiperuricemie și hiperuricurie;

b) catabolismul nucleoproteinelor celulare;

c) transformarea directă în acid uric a unei părți a purinelor sintetizate de organism, plecînd de la substanțe de care el dispune din abundență, indiferent de alimentație (gli-

cocol, glutamină, acid aspartic, formiat etc.).

Pierderile de acid uric din organism au loc prin:

a) degradarea în intestin, grație bacteriilor intestinale, a unei cantități de acid uric de peste 200 mg/24 de ore; o cantitate mică de acid uric este distrusă și la nivelul țesuturilor;

b) eliminarea prin rinichi a unei cantități de acid uric în jur de 450 mg/24 de ore (la regim hipopurinic sau apurinic).

Acidul uric se găsește liber în plasmă și epurarea lui are loc prin filtrarea glomerulară completă, urmată de reabsorbție tubulară completă și o secreție tubulară — acidul uric definitiv din urină — care are loc în tubul distal.

Se poate vorbi de o hiposecreție tubulară atunci cînd raportul între *clearance*-ul acidului uric și filtratul glomerular măsurat prin *clearance*-ul la inulină sau manitol este diminuat.

Secreția tubulară de acid uric poate fi influențată de creșterea acizilor lactic și β -hidroxibutiric sau de administrarea diureticelor sulfamidate, a pirazinamidei sau a salicilatului de sodiu.

Măsurarea „pool”-ului miscibil de acid uric (cantitatea existentă în or-

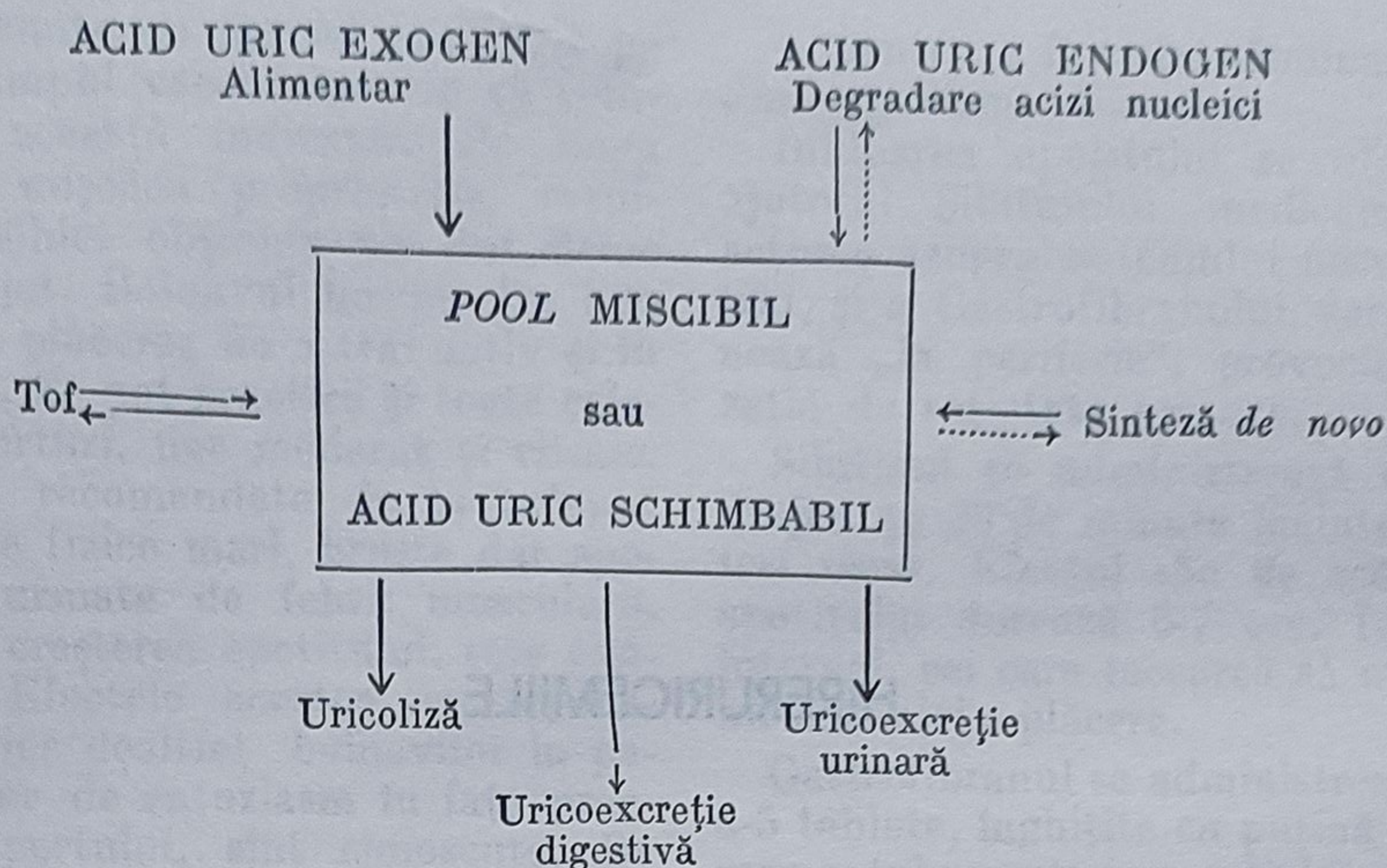


Fig. Nutr. — Metab. 12. — Schema echilibrului dinamic al acidului uric în organismul uman (modificată după Paolaggi).

ganism sub formă difuzibilă) este semnificativă pentru metabolismul acestui acid (fig. Nutr.-Metab. 12).

La individul normal „pool”-ul miscibil este în jur de 1 000 mg, iar cantitatea care se reînnoiește zilnic este de 50—75% din valoarea „pool”-ului (500—750 mg/24 de ore), fapt ce subliniază dinamica metabolismului acidului uric.

La gutoși „pool”-ul miscibil este crescut moderat în guta netofacee (de 2-3 ori mai mult în raport cu normalul) și considerabil în guta tofacee (de 20—25 de ori mai mult față de normal).

Se știe că acidul uric, atunci când ajunge la o limită de concentrație în lichidele organice, precipită. Acidul uric precipitat în țesuturi — tofii gutoși — poate fi la un moment dat redizolvat în lichidul organic, participând astfel la dinamica „pool”-ului miscibil. Rezultă că tofii gutoși nu sînt „morți”, mai ales prin suprafața lor. Straturile superficiale ale tofilor participă permanent la schimburi cu mediul organic, fapt ce sugerează influențarea lor directă printr-o terapie corespunzătoare.

Tulburările biologice răspunzătoare de hiperuricemie se grupează în primitive și secundare.

Hiperuricemiile primitive sînt explicate prin două modalități: uricogenă exagerată sau diminuarea uricoexcreției renale. Acestea pot evolua separat sau asociat.

S-a putut preciza că sinteza acidului uric este reglată de inhibiția retroactivă alosterică a amidotransferazei — prima enzimă a lanțului metabolic, considerată și factor limitant (fig. Nutr.-Metab. 13).

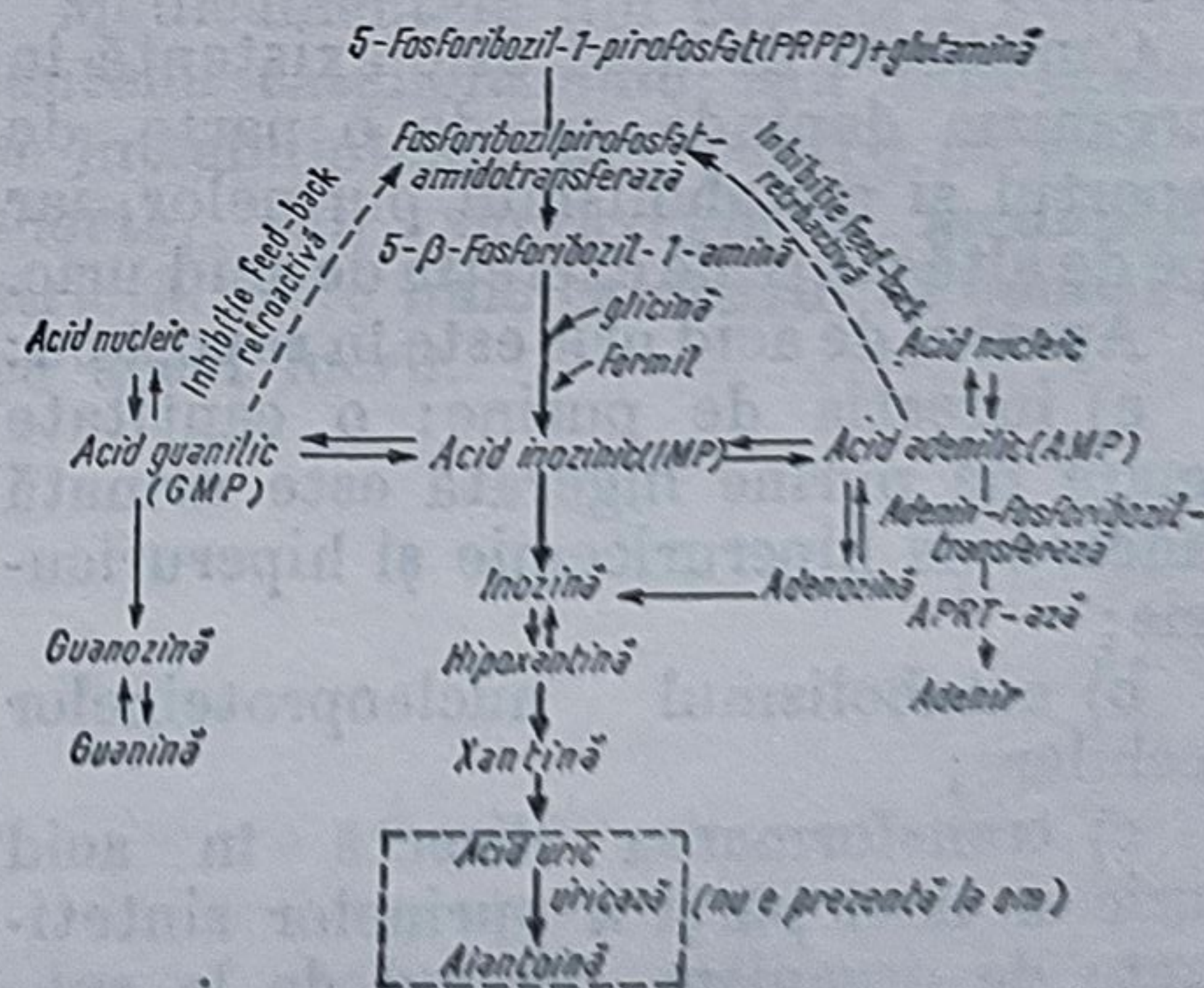


Fig. Nutr. — Metab. 13. — Schema metabolismului purinelor și reglarea sa (modificată și adaptată după Kelley și Mikkelsen).

Diminuarea excreției renale de acid uric a fost întâlnită în hiperuricemiile primitive, în afara oricărei leziuni renale primitive sau secundare.

Hiperuricemiile secundare se întâlnesc în diverse situații patologice:

- catabolismul exagerat al nucleoproteinelor celulare, întâlnit în poliglobulii, anemii hemolitice, sindroame mieloproliferative, mielom, leucoza mieloidă, maladia Paget, psoriazis, neoplazii etc., conduce la hiperproducție de acid uric endogen;

- supraalimentația proteică, în general și cea purinică, în special;

- insuficiența renală cronică, maladia polichistică renală, pielonefrita cronică etc.

Hiperuricemia de origine medicamentoasă o întâlnim ca o consecință a administrării de diuretice (saliduriuretice, mercuriale, acetazolamidă), precum și a altor droguri (salicilat de sodiu, aspirină, tiodiazoli etc.).

Simptomatologie. Guta rămâne și astăzi printre cele mai cunoscute manifestări clinice ale hiperuricemiei. Fenomenele gutoase articulare îmbracă fie un aspect acut episodic, de tipul unor inflamații foarte dureroase, paroxistice, fie realizează artropatii cronice, precedate sau nu de accesul acut.

Criza de gută acută sau *acesul acut* se caracterizează clinic prin debutul brusc în plină noapte (rareori spre dimineață sau în cursul zilei), printr-o durere violentă, insuportabilă, cu localizare cel mai frecvent articulară (în special articulațiile metatarsofalangiene). Articulația bolnavă este tumefiată, caldă, cu venele turgescențe, foarte dureroasă la cea mai mică mișcare. Durerile se accentuează noaptea și se ameliorează vizibil în cursul zilei. După o evoluție de circa 5—10 zile puseul se ameliorează și dispare, chiar în lipsa unui tratament specific.

Forma cronică a gutei — guta tofacee a articulațiilor — se

caracterizează prin prezența tofilor gu-toși la nivelul articulațiilor bolnave. Datorită concrețiilor uratice tofice depuse în țesutul osteoarticular, articulațiile sînt deformate; uneori depunerile de cristal sînt extrem de voluminoase. Forma cronică poate fi continuarea formei acute.

Alteori, depunerile cronice de urați nu urmează puseului acut, așa cum a fost descris. Articulațiile atinse sînt dureroase — o durere însă suportabilă, cu caracter permanent, accentuată la mers sau mobilizare.

Radiologic, articulația poate prezenta diverse modificări: lacune, geode intra- sau epifizare periferice, osteofitoză marginală pseudoartrozică.

Ceea ce trebuie remarcat în aspectul clinic al acestei boli — spre deosebire de poliartrita cronică reumatoidă — este asimetria interesării articulare.

Manifestările ab articulare ale gutei le întâlnim sub forma atingerilor tendinoase (6—15% din cazurile de gută): atingeri ale aponevrozelor palmare și plantare; localizare musculară (mialgii difuze, care cedează la tratamentul cu uricozurice); flebită; arteriopatie gutoasă etc.

Complicațiile renale ale hiperuricemiilor se pot manifesta sub două aspecte:

- ca un accident evolutiv în cursul unei maladii gutoase articulare cunoscute;

- suferința renală este primul semn care pune în evidență prezența unei gute rămase pînă atunci necunoscută.

Dintre cele mai frecvente complicații renale ale hiperuricemiilor reținem: *litiaza urică* și *nefropatia interstițială*.

Litiaza urică se întâlnește la 25% din cazurile cu gută articulară. La 1/3 din cazurile de litiază urică există o hiperuraturie. Litiaza urică poate să apară și fără prezența gutei articulare și — ceea ce trebuie reținut — uneori chiar la valori normale ale uricemiei.

Factorul esențial în geneza litiazei urice este prezența pH-ului urinar acid ($\text{pH} = 5-5,5$), care cedează greu la alcalinizarea urinei. Mecanismul acestei acidități urinare fixe nu este cunoscut.

Nefropatia interstițială gutoasă se întâlnește la 18—20% dintre gutoșii declarați. Poate să apară și în afara gutei manifeste clinic, în cazuri de hiperuricemii cronice. Nefropatia survine în afara unei litiaze urice.

Atingerea renală se manifestă prin proteinurie însoțită de leucociturie și, uneori, hematurie microscopică. Se asociază adesea cu hipertensiune arterială. Histologic, se manifestă ca o nefropatie interstițială cronică cu scleroză intensă, la care se asociază leziuni arteriolare și, uneori, glomerulare (hialinoză mezangială, îngroșarea peretelui capilar etc.), fără proliferare celulară. Scleroza interstițială este secundară precipitărilor uratice în tubii colecători și, mai ales, în țesutul interstițial al medularei profunde, precipitații legate direct de prezența hiperuricemiei.

Tratamentul hiperuricemiilor se va referi la tratamentul gutei în formă acută sau cronică, cu sau fără complicații, precum și la tratamentul hiperuricemiilor în general.

Tratamentul accesului gutoș impune următoarea medicație:

— Colchicina rămâne medicamentul de elecție pentru controlul atacului de gută. Pe cale orală se administrează comprimate de 1 mg în doze regresive, pornindu-se de la 4 mg în prima zi, 3 mg în a 2-a, 2 mg în a 3-a etc.

Unii autori recomandă 0,40—0,65 mg colchicină administrate din oră în oră, până când durerea cedează sau apar tulburări gastrointestinale (diaree). Nu se va depăși însă numărul de 12—15 tablete/zi.

Dozele nu vor fi scăzute prea rapid la minimum, ci în raport cu evoluția accesului. În general, fluxiunea articulară scade în 4—6—8 zile. Tratamentul se va menține cel puțin 2 săptămâni la doze de 1—2 mg/24 de ore.

— Fenilbutazona și derivatul său Oxifenbutazona se pare că induc rezultate superioare Colchicinei. Se administrează în doze de 500 mg—1 g/zi, timp de 5—6 zile, pe cale orală sau i.m. Sînt lipsite de toxicitatea gastro-intestinală a Colchicinei. Pot conduce însă, în unele cazuri, la hemoragii gastrointestinale, edeme etc.

— Indometacinul, în doze de 50 mg, administrat de 3—4 ori/zi este mai bine suportat.

Fenilbutazona și Indometacina nu constituie o medicație specifică pentru gută, acționînd în mod general prin suprimarea răspunsului inflamator.

— Terapia cu ACTH sau corticoizi poate fi ocazional eficientă în obținerea unor rezultate, în atacurile severe polieclice, care sînt rezistente la alt tratament. Dozele sînt de 40—50 u. ACTH la 12 ore, administrate i.m., sau de 20—40 mg Prednison/24 de ore peroral. Întreruperea terapiei cu cortizon ar putea fi justificată de reluarea atacurilor, de unde necesitatea administrării profilactice a Colchicinei pe o perioadă de cîteva săptămîni după încetarea corticoterapiei.

Terapia prelungită cu corticoizi în gută este contraindicată.

Deși unii autori consideră că agenții uricozurici (Probenecidul și Sulfinpirazona), ca și inhibitorii xantinoxidazei (Allopurinolul) ar fi eficienți în atacul de gută, se preconizează totuși ca introducerea acestor medicamente (care au rolul de a reduce concentrația serică a acidului uric) să fie amînată pînă ce au dispărut manifestările acute de gută.

În această perioadă se indică repaus la pat, cu reducerea pe cît posibil a mișcării articulației bolnave, re-

gim lacto-fructo-vegetarian hipocaloric și foarte bogat în lichide.

Tratamentul hiperuricemiilor și al gutei între crize recunoaște, în afară de tratamentul cauzal al maladiilor hiperuricemiente, (a) o latură dietetică și o alta (b) medicamentoasă.

a) *Regimul alimentar* are un rol important în hiperuricemii. Obiectivele urmărite de dietoterapie sînt:

— Restricția alimentelor bogate în purine sau susceptibile de a se transforma în acid uric; se va reduce aportul de proteine și nucleoproteine.

Regimul bolnavului va fi astfel alcătuit, încît să nu depășească 200 mg purine zilnic. În vederea acestui scop se vor exclude din alimentație viscerele animale, supele de carne, mezelurile, picioarele de porc, crustaceele, conservele de carne, leguminoasele uscate sau unele alimente bogate în acid oxalic, care agravează hiperuricemiile (măcrișul, ciupercile, smochinele, afinele, sparanghelul, concentratele de roșii, ciocolata, cacaoa).

Cantitatea de carne administrată zilnic se va reduce la 100 g (carne slabă de vacă, vițel, pasăre, pește). Carnea se va administra numai fiartă (nu friptă sau prăjită). De asemenea, avînd în vedere că prin fierbere 50% din purine trec în apă supă de carne este contraindicată. Cantitatea de proteine administrată zilnic nu va trece de 0,80 g—1 g /kilocorp/zi.

— Regimul va fi hipolipidic, lipidele diminuînd eliminarea de acid uric.

— Restricția calorică globală este indicată, mai ales, în cazurile însoțite de obezitate.

— Se vor interzice bolnavului alimentele excitante, alcoolul, substanțele extractive, condimentele, picanteriile etc. Cafeaua și ceaiul — deși metil-purinele pe care le conțin nu se transformă în purine — sînt contraindicate în cantitate mare.

— Bolnavul va ingera o cantitate mare de lichide, peste 2 l/24 de ore, pentru a mări *clearance*-ul uratic. Lichidele vor fi alcaline.

În concluzie, regimul în hiperuricemii este lacto-fructo-vegetarian, hipoproteic, hipolipidic, hipoglucidic, hipocaloric și bogat în lichide. Se urmărește astfel alcalinizarea urinelor, avînd în vedere că precipitarea uraților se face în mediul acid.

b) *Tratamentul medicamentos* se bazează, pînă în urmă cu cîteva decenii, pe administrarea de Colchicină în doze de 1 mg/zi, pe perioade indefinite. Progresele ulterioare au schimbat concepțiile terapeutice în raport cu formele clinice de boală. În general, sînt reținute următoarele circumstanțe esențiale care necesită o terapie diferențiată: hiperuricemiile fără litiază urică, hiperuricemiile cu litiază urică și hiperuricemiile cu insuficiență renală.

Medicația diferențiată la care se recurge este: hipouricemiantă și adjuvantă.

Medicația hipouricemiantă:

1. Colchicina
2. Uricozuricele — Cincofenul
 - Probenecidul (Benemid)
 - Sulfinpirazona (Anturan)
 - Zoxazolamina (Zoxina, Defexol)
 - Derivații de benzofuran: benziodarona și benzarona (Amplivix, Fragivix)

Aceste substanțe scad uricemia prin acțiune tubulară, fie opunîndu-se reabsorbției, fie crescînd secreția de acid uric.

3. Modificatorii metabolici sînt de 3 feluri:

— Acidul orotic sau acidul uracilcarboxilic (oroturic) blochează intrarea glicocolului în ciclul scurt care duce la formarea de acid uric.

— Inhibitorii xantinoxidazei sînt reprezentați prin: parametaboliții oxii-

purinelor: Allopurinol (hidroxipirazolo-pirimidina sau H.P.P., cunoscută sub numele de Zyloric) și Tiopurinol (mercaptopirazolopirimidina); scad uricemia fără a modifica uricuria, crescând în schimb eliminarea urinară de xantină și hipoxantină.

— Uratoxidaza (8129 CB) — substanță extrasă din *Aspergillus flavus* — este o enzimă uricolitică ce se comportă ca uricazele, care la unele animale conduc la alantoină. Are cel mai puternic efect hipouricemiant cunoscut pînă astăzi. Uricuria scade într-o proporție mai mică. Crește, în schimb, eliminarea de alantoină — produsul de degradare al acidului uric. În ciuda naturii sale proteice, uratoxidaza nu suscită formarea de antienzime. Dezavantajul constă în faptul că se folosește numai pe cale parenterală.

Medicația adjuvantă:

— Antimitoticele, care, datorită eliberării de acizi nucleici, duc secundar la scăderea hiperuricemiei.

— Antiinflamatoriile: reduc uricemia scăzînd procesul congestiv.

— Stimulatorii excreției renale, care cresc diureza și diluția urinei, scad concentrația uraturică, facilitînd astfel excreția glomerulară.

Adjuvante ale solubilității, care previn precipitarea și corectează pH-ul urinar (alcalinizante).

Indicații terapeutice:

1. *Hiperuricemii fără litiază urică*: dacă hiperuricemia de plecare este sub 90 mg ‰ , se pot administra uricozurice sau medicația care acționează asupra ciclului metabolic al purinelor. Cînd hiperuricemia depășește 100—120 mg/l se va folosi ca tratament de atac inhibitori ai xantinoxidazei (Allopurinol, în doze de 100—400 mg/zi) sau uratoxidaza. Acțiunea hipo-

uricemiantă a acestora permite reluarea tratamentului cu orice uricozurice în decurs de 6—8 zile. Conduita care trebuie urmată depinde și de intensitatea hiperproducției urice (hiperproducția masivă din unele hemopatii). În aceste cazuri se pot folosi și asocieri terapeutice: uratoxidaza cu uricozurice, în cură prelungită, cu supravegherea însă a acidului uric sanguin și urinar.

2. *Hiperuricemii cu litiază urică*: orice hiperuricemie cu litiază renală urică nu va fi tratată decît cu modificatori metabolici. Uratoxidaza va fi folosită în doze de 1 000 u/zi timp de 15—20 de zile, urmată apoi de un derivat pirazolopirimidinic (Allopurinol) pe cale orală, în doză continuă.

Dacă uricemia este foarte ridicată, iar uricuria oscilează în limite superioare normalului se administrează și dizolvanți urici (dietilendiamina), concomitent cu un alcalinizant urinar. Se poate recurge și la diuretice vegetale. În plus, este indicată cura hidrominerală.

Cînd uricemia scade la 65—70 mg/l, iar uricuria la 100 mg/24 de ore se pot da și uricozurice (benziodaronă — Amplivix), în doze de 400—600 mg *per os*/zi, timp de 5—6 zile, după care se poate continua cu 50—100 mg/zi, timp îndelungat.

3. *Hiperuricemii cu insuficiență renală*: acest grup cuprinde formele cu leziuni parenchimatose renale.

Tratamentul de elecție constă în administrarea modificatorilor enzimatici.

Se indică uratoxidaza în doze de 1 000 u/zi, timp de 6—8 zile. Cînd uricemia ajunge la normal, se va continua cu Allopurinol în cure prelungite.

DENUTRIȚIA

Prin „denutriție” sau „slăbire” înțelegem scăderea globală în greutate a organismului uman sub 10—15% din greutatea ideală.

Starea de denutriție poate rezulta:

a) din lipsa de aport a principiilor alimentare — *denutriția primară*:

b) prin inaptitudinea, temporară sau definitivă, de ingestie sau utilizare a principiilor alimentare — *denutriția secundară*, consecință a unor afecțiuni care obligă pe individ să-și restrângă alimentația sau să piardă o bună parte din principiile alimentare.

După opinia lui Trémolières reducerea alimentației poate fi consecința:

a) anorexiei toxice (cancer, infecții, alcool, tutun);

b) anorexiei prin cauze dispeptice (gastrectomie, colită, afecțiuni hepatice etc.);

c) anorexie psihică.

Creșterea pierderilor nutritive are loc și în cazuri de arsuri, diaree, supurații cronice, albuminurie etc.

Denutriția presupune o scădere ponderală progresivă la un individ considerat până atunci normal, spre deosebire de individul slab, care prezintă o insuficiență ponderală cronică, constituțională, instalată la sfârșitul creș-

terii. Acesta din urmă își păstrează vigoarea și forța de muncă, iar angheta alimentară — care în denutriție are caracter de simptom — pune în evidență consumul unei rații calorice zilnice normale sau chiar excedentare.

O mențiune deosebită trebuie făcută pentru denutriția medicală (iatrogenă) — cea mai puțin cunoscută și cea mai frecventă în timp de pace. Este denutriția provocată de medici printr-un regim prea sumar și nelimitat în timp sau întreținută și apărută de un chirurg prea întreprinzător sau, în fine, cea creată de bolnavul însuși, care își restrânge progresiv alimentația.

Simptomatologia. Semne clinice. a) Slăbirea este simptomul major al denutriției. Ea este cel mai adesea consecința unei rații alimentare calorice protidice reduse. Dacă o pierdere în greutate de 10% față de greutatea teoretic normală ne atrage atenția asupra pericolului denutriției, o pierdere în greutate care depășește 15% poate fi etichetată ca denutriție. Pierderea în greutate depinde de importanța și durata deficitului alimentar. O reducere calórico-proti-

dică de aproximativ 50% duce în 4—5 luni la o scădere ponderală cu 20—25%, după care urmează o stabilire a greutății, indicând faptul că individul a redus cheltuielile în funcție de ingestie, organismul încercând o adaptare a funcțiilor sale la un aport alimentar redus.

Un fapt demn de reținut este că prezența edemului carențial poate masca slăbirea.

b) Astenia este un semn care lipsește foarte rar; rezistența la efort scade, forța dinamometrică diminuează de asemenea. Astenia se însoțește și de o scădere a rezistenței la frig (fri-lozitate).

c) Topirea depozitelor adipoase duce la ptoze viscerale și la hernii de slăbire, prin pierderea tonicității musculare. Pielea este uscată, adesea infiltrată, părul este rar, se rupe cu ușurință și este roșiatic.

Faciesul este modificat: eminențele osoase, în special arcadele zigomatice, proemină, obrații sînt scobiți, buzele subțiate, urechile transparente, globii oculari infundați, masele musculare se topesc. Fața este adesea pigmentată, în special pe frunte și pe aripile nasului.

d) Tulburări digestive: limba este depapilată, mucoasa bucală devine fină și uscată.

e) Tulburări cardiovasculare: debitul cardiac este subnormal, ceea ce conduce la scăderea tensiunii arteriale. Viteza de circulație este mărită, iar pulsul lent.

f) Tulburări genito-urinare: în afară de ptoza renală deja menționată, denutritul prezintă o polakiurie și poliurie. Edemul denutritului apare după o considerabilă pierdere în greutate și este un edem poliuric, însoțit de bradicardie și deplasabil cu poziția corpului. Tulburările genitale se manifestă la femei prin amenoree, caracterizată prin apariția precoce, absența bufeurilor, amețelilor și cefalee, iar la băr-

bați prin scăderea potenței și hipoplazia organelor genitale externe (se însoțește frecvent și de pierderea caracterelor sexuale secundare).

g) Modificări osoase manifestate prin alterări difuze, mai ales la nivelul coloanei vertebrale și al centurilor. Ele corespund leziunilor difuze de osteoporoză și osteomalacie (așa-nun-mita „osteopatie de foame“).

h) Manifestări neurologice de tip polinevritic, localizate mai ales la nivelul extensorilor piciorului (mers „în stepaj“), tulburări trofice, modificarea sensibilității și abolirea reflexelor osteotendinoase.

La denutriți se semnalează, de asemenea, apatie, imobilitatea figurii, indiferență față de mediul înconjurător, vocea lentă și monotonă. La bătrîni, se observă relativ des scăderea facultăților mintale, precum și insomnia, destul de greu de combătut.

i) Manifestări de avitaminoză: cel mai frecvent se întîlnesc semnele carenței de vitamină B₂ (glosită cu limbă roșie, depapilată, dezvoltarea anormală a rețelei capilare pericorneene, cheilită angulară). Trebuie amintit că multe fenomene caracteristice pelagrei (diaree, iritabilitate, astenie, pigmentare, eritem) pot apărea în cursul denutriției ca manifestări ale carenței protidice. Ceea ce surprinde la denutriți este lipsa marilor sindroame avitaminotice. Prin scăderea activității metabolice, scade și nevoia organismului de coenzime vitaminice și astfel manifestările carențiale vitaminice apar tardiv.

Semne biologice. a) Hipoproteinemia, care interesează în special albuminele serice. Din punct de vedere practic scăderea proteinemiei sub 6 g% este considerată ca un semn de denutriție.

b) Anemia, cu scăderea hematiilor sub 3 500 000/mm³, indică o denutriție serioasă. La aceasta contribuie, în special, carența proteică și marțială.

c) Tulburări ale metabolismului glucidic, exprimate prin hipoglicemie și incapacitatea organismului de a metaboliza glucoza („diabetul de foame”) în denutrițiile avansate.

d) Modificări ale spațiilor lichidiene, exprimate prin expansiunea lichidelor extracelulare în detrimentul sectorului lichidian intracelular.

e) Alte modificări biologice ale denutriției sînt: tulburări secretorii (hipoclorhidrie), care explică fenomenele dispeptice, hipolipemia, hipocolesterolemia, scăderea calciului și fosforului sanguin, hemodiluția, scăderea rezervei alcaline și a metabolismului bazal.

Consecințele anatomice ale denutriției. Toate țesuturile participă la scăderea ponderală:

- reducerea țesutului adipos se realizează mai ales în zonele de rezervă (țesut subcutanat, mezenter etc.);

- țesutul muscular se atrofiază;

- scheletul își reduce trama proteică și încărcătura minerală;

- proteinele diverselor viscere se reduc diferențiat în cursul denutriției.

Schematic, proteinele țesutului limfoid al timusului suferă reducerile cele mai importante. Urmează acelea ale ficatului, rinichiului, hemoglobina, plasma. Proteinele inimii și creierului nu suferă nici o reducere. Greutatea viscerelor diminuează progresiv. Glandele endocrine involuează, denutriția prelungită ducînd la reducerea anatomică și funcțională a acestora. Insuficiența glandelor endocrine este total reversibilă.

Toate aceste modificări diminuează capacitatea organismului de a forma anticorpi, de a cicatriza plăgile. Activitatea leucopoietică este de asemenea considerabil redusă.

Tratament. *Măsurile igienodietetice* ocupă primul loc, ele urmărind pozitivarea bilanțului caloric, crescînd ingestia și limitînd pierderile calorice.

Realimentarea bolnavului se va face de preferință *per os*. Ea trebuie să fie progresivă datorită dereglării neuro-endocrine și insuficienței secretorii digestive în denutriție.

Vom prescrie un regim substanțial suficient caloric și echilibrat, bogat în proteine și lărgit progresiv în etape. Ca regulă generală, vom prefera preparatele nutritive, dar puțin voluminoase, ușor acidulate, reci și care să nu necesite o masticăție îndelungată. Vom evita la început grăsimile prea sățioase și dulciurile concentrate. Diversele feluri de mîncare vor fi prezentate pe rînd, și nu simultan, pentru a stimula apetitul. Proteinele vor fi furnizate de brînză, ouă, pește, carne, supliment de lapte praf înglobat în pireuri de legume, deserturi, gelatine, supe și lapte.

Rația proteică va fi crescută progresiv pînă la 2 g/kilocorp, iar rația calorică va fi crescută — cînd capacitatea digestivă o permite — pînă la 50 cal./kilocorp. În formele cu edeme manifeste, restricția salină grăbește mobilizarea lichidului de edem și evită complicațiile aparatului cardiovascular.

Laptele în general nu este bine tolerat. Se recomandă laptele zaharat (500 — 1 000 ml cu 25—50 g zahăr), acidifiat, răcit și puțin aromatizat. El va fi dat între mesele principale, avînd avantajul teoretic — în afară de aportul caloric — de a declanșa o reacție secretorie insulinică care excită apetitul.

Nivelul caloric inițial al regimului va fi fixat puțin deasupra celui pe care bolnavul îl avea în ultimele zile din timpul subalimentației și va fi crescut progresiv, fără variații brutale în compoziție.

Mesele vor fi fracționate și dese (6 mese pe zi), volumul alimentar redus, dar consistent, iar micul dejun va fi transformat într-o masă veritabilă.

Când condițiile digestive s-au restabilit, Demole recomandă la denutriți un regim normal, suplimentat cu 100 g carne, 2 ouă, 100—200 g zahăr și 50 ml lapte sau iaurt, ceea ce reprezintă un supliment de 1 000—1 500 calorii.

Alimentația prin sondă este rezervată denutriției grave cu astenie și anorexie intensă. Prin sonda introdusă în stomac printr-una din nări se instilează un amestec nutritiv compus din lapte, praf de lapte, gălbenuș de ou, făină de malț, zahăr în astfel de proporții, încât amestecul să nu conțină mai mult de o calorie pe mililitru. Amestecul nutritiv se administrează picătură cu picătură, iar rația calorică a compoziției se mărește progresiv. Se începe cu 500 cal./zi, dintre care 15 g proteine, și se adaugă zilnic sau la 2 zile câte 250—500 cal., pînă se ajunge la 2 500—3 000 cal. cu 120—150 g proteine. Iată, de exemplu, o formulă care furnizează 400 calorii și 22 g proteine:

Bulion de legume	250 ml
Făină	20 g
Brînză	50 g
Unt	10 g
1 gălbenuș de ou	

Alimentația lichidă este indicată în faza de tranziție de la alimentația prin sondă la alimentația solidă. În aceste cazuri se folosesc diverse amestecuri alimentare avînd ca bază extracte de carne, supe de legume pasate îmbogățite cu lapte, gălbenuș, zahăr, făină de cereale, unt. Prepararea lor trebuie să fie cît mai variată. Pe măsură ce apetitul și starea bolnavului permit masticăția,

se va trece treptat la alimentația solidă.

Tratamentul medicamentos constă în:

a) Medicația ce vizează modificarea funcției centrilor neuro-hipotalamici: reserpina și derivații ei par să acționeze patogenie asupra echilibrului ponderal fie direct asupra controlului metabolismului, fie indirect, prin reducerea travaliului muscular. Se administrează în doză de 0,50—0,75 mg, fracționată în 3—5 prize. Prezintă inconvenientul de a fi rău suportată.

b) Medicația ce acționează prin creșterea apetitului: insulinoterapia; izoniazida, în doze de 300 mg/zi, cu acțiune redusă și de scurtă durată; cortizonul, în doze mici (5—10 mg Prednison), care crește și capacitatea digestivă (secreție clorhidropeptică, absorbția intestinală), prezintă pericolul dependenței.

c) Medicația anabolizantă se folosește numai cînd starea digestivă permite reluarea unei alimentații normale și cînd a dispărut retenția de apă.

— Vitaminoterapia (vitamina C, cele din complexul B) stimulează sinteza nucleoproteinelor, proteopexia, apetitul etc.

— Steroizii anabolizanți favorizează bilanțul azotat și fosfo-calcic, fără a avea efect virilizant (Androstenolon, 2—3 comprimate de 25 mg/zi; Noretandrolon, în doză de 1 mg/kilocorp; Fenilpropionatul de 19 norandrostenolon, 25 mg săptămînal, într-o injecție intramusculară; metilandrosterol (Madiol, comprimate de 0,025 g, în doză de 1—4 comprimate /zi sau fiole de 0,025 mg).

HIPOVITAMINOZELE

Printre hipovitaminozele cele mai importante care preocupă și astăzi enumerăm: hipovitaminoza PP (și sindromul clinic la care dă naștere — pelagra), hipovitaminozele B₁, B₂, C și hipovitaminoza D.

PELAGRA

Este certă astăzi strânsa legătură dintre această boală și alimentația maidică, deși nu este încă lămurit modul de inducere. Descoperirea vitaminei PP este departe de a fi rezolvat problema rolului nociv al porumbului. Pelagra nu mai este considerată acum ca o simplă anicotinoză, ci mai degrabă un mozaic de carențe (Sebrell). Astfel, cheiloza, stomatita angulară și chiar unele simptome nervoase se vindecă numai prin adăugarea riboflavinei. Chiar leziunile cutanate, atât de net legate de vitamina PP, se vindecă mai ușor dacă se adaugă vitamină C. Relațiile dintre pelagră și unele forme de anemie, precum și efectele tratamentului cu extracte de ficat, de mucoasă gastrică justifică această afirmație.

Un alt fenomen clinic care rămâne de explicat este caracterul sezonier al eritemului pelagros. Se știe că pelagra apare în aceeași țară întotdeauna în același sezon: aprilie-iunie, în climatul temperat, și noiembrie-martie, în climatul subtropical sau tropical (Egipt). S-a crezut că acest fenomen se datorește numai radiațiilor solare, ca urmare a observației că eritemul pelagros apare numai în regiunile expuse la soare. Dar acest lucru nu concordă cu intensitatea radiațiilor solare în Egipt. Radiațiile solare fac într-adevăr să apară eritemul, dar datorită faptului că ele acționează într-un moment când dezechilibrul alimentar pelagros atinge un maxim și când muncile agricole extenuante se adaugă stării unui organism neantrenat și mai puțin rezistent.

În concluzie, în stabilirea tratamentului trebuie să ținem seama de faptul că pelagra este o boală cronică, în cursul căreia se detașează episoade acute, boală revelatoare a unei carențe complexe (în particular carențe în vitamine din grupul B, aminoacizi și minerale), care, clinic, se caracterizează prin triada simptomatică descrisă de Knowles: tulburări cutaneo-

mucoase + tulburări digestive + tulburări psihice. Trebuie ținut seama că în cursul evoluției pelagrei există o etapă curabilă — accesul pelagros —, care prezintă în 85 % din cazuri o tendință spontană spre vindecare. De asemenea, este de menționat faptul că după dispariția fenomenelor acute se pot instala tulburări funcționale și leziuni anatomice care devin rapid definitive, cu evoluție independentă față de factorii etiologici ai bolii. Dispariția accesului nu înseamnă vindecarea bolii.

Tratamentul pelagrei constă în *regim alimentar, vitaminoterapie specifică și terapie asociată*.

Regimul alimentar urmărește combaterea factorilor alimentari pelagrogeni și administrarea factorilor protectori, precum și combaterea carenței polivitaminice.

Regimul alimentar va fi hipercaloric, cu o cantitate de proteine în jur de 1,5—2 g/kilocorp, dintre care peste 50 % proteine de natură animală (carne, lapte, brânză, ouă). Se vor administra 2 g/kilocorp grăsimi animale și vegetale în proporție egală, care, deși nu au efect antipelagrogen, permit diminuarea ingestiei de glucide și, prin aceasta, aportul maidic.

Pentru a diminua aportul de mălai în zonele pelagrogene, se recomandă înlocuirea mămligii, mai ales în perioada ianuarie-iunie, cu cartofi, leguminoase, pline de grâu, secară și paste făinoase de tipul orezului (arpaș), accesibile primăvara.

Dintre alimentele vegetale recomandăm pe cele cu aport mare de vitamină PP ca: varza, spanacul, fasolea verde, roșiile, soia etc.

Unul dintre alimentele accesibile economic, cu un conținut mare în vitamină PP (40—106 mg/100 g) este drojdia de bere; ea se poate administra în cantitate de 60—80 g zilnic, împărțită în 3 porții, fie ca atare, fie amestecată cu lapte cald sau gălbenuș de ou; conține și alte vitamine ca:

anaurina, riboflavina, adermina, acizii adenilic, pantotenic etc.

Vitaminoterapia specifică este constituită din vitamina PP și cele din grupul B.

Vitamina PP, amida acidului nicotinic, este un element indispensabil în constituția unor coenzime ca NAD și NADP, coenzime fără de care viața nu ar fi posibilă. Astfel se explică tulburările metabolice complexe și diversitatea manifestărilor pelagroase existente în carența de vitamină PP. Nu există organ sau sistem metabolic care să nu fie afectat.

Tratamentul cu vitamina PP este necesar mai ales în accesele acute, dar și în formele ușoare de pelagră.

În accesele acute se administrează 250—1 000 mg vitamină PP/zi, doză fracționată în 5—10 prize, pentru a evita efectele secundare. Se observă dispariția simptomelor acute în 24—48 de ore. Stomatita și glosita dispar în 48 de ore. Tulburările psihice sînt amendate după cîteva zile. Dermita pelagroasă dispăre de asemenea în 2—3 zile. Tratamentul durează 6—8 zile.

În formele maligne de acces pelagros durata tratamentului variază între 7 și 10 zile, iar vitamina PP se administrează la fiecare două ore în cantitate de 100—200 mg pînă la doze totale de 1—2 g/24 de ore.

După dispariția accesului pelagros se continuă administrarea a 250 mg vitamină PP timp de încă 10—14 zile, după care în mod preventiv se vor administra luni de zile cîte 10—100 mg, mai ales cînd alimentația este deficitară calitativ și cantitativ.

La copil, vitamina PP se poate da în cantități de 10—15 mg/kilocorp în perioada acută, iar preventiv dozele se pot scădea la jumătate.

Concomitent cu vitamina PP se vor administra, încă din perioada acută, factori lipotropi de tipul metioninei și colinei, care acționează prin elibe-

rarea unui grup metil utilizat pentru metilarea azotului din molecula de vitamină PP. Un exces de niacină în absența unei metilări corespunzătoare are drept consecință degenerescența grasă hepatică.

Vitaminele din grupul B, respectiv vitaminele B₁, B₂, B₆, B₁₂ sînt necesare avînd în vedere originea pluricarențială a pelagrei. De asemenea extractele hepatice, fierul etc.

Profilaxia pelagrei se poate face cu ajutorul unei alimentații normocalorice și echilibrate, mai ales în ceea ce privește proteinele animale. Vitamina PP nu va înlocui niciodată regimul alimentar antipelagros. O cantitate de 800—1 000 ml lapte/zi sau alte surse similare de proteine animale sînt suficiente pentru prevenirea accesului acut în cadrul unei pelagre cronice. De asemenea, se pot asocia la aceasta, în perioada februarie-aprilie, cîte 50—100 mg vitamină PP zilnic sau 15—30 g drojdie de bere.

HIPOVITAMINOZA B₁

Vitamina B₁ este un factor activ în metabolismul hidrocarbonatelor, fiind cofermentul carboxilazei ce intervine la nivelul metabolismului acidului piruvic, și anume concurează la transformarea acestuia în acetyl-CoA și CO₂. Carența de vitamină B₁ explică creșterea acizilor piruvic, lactic, scăderea cocarboxilazei din sînge și a consumului de oxigen din țesutul cerebral.

Nevoia de vitamină B₁ la om a fost apreciată la 1,5—2 mg/24 de ore, iar la copil la aproximativ 0,5 mg/24 de ore. Cantitatea zilnică necesară crește în febră, stări toxice, hipertiroidism, diaree, tulburări de filtrare glomerulară (diabet), în sarcină (din cauza vărsăturilor etc.). Resorbția are loc la nivelul intestinului subțire. Elimina-

narea se face pe cale renală și în cantitate mică pe cale digestivă.

Manifestările carențiale în vitamina B₁ au fost observate mai ales în Extremul Orient, această avitaminoză fiind specifică consumatorilor de orez decorat, și cunoscută sub numele de maldadia *beri-beri* (expresie indiană pentru astenie). Aria de răspîndire geografică este în raport cu aria de răspîndire a consumului masiv și unic de orez (Asia, Africa, Indonezia etc.).

Simptomatologie. Debutul bolii este progresiv, pe primul loc situîndu-se manifestările de ordin nervos, cu stări depresive, anxietate, uneori iritabilitate sau agresivitate. Bolnavul se plînge de parestezii ale extremităților sub formă de furnicături, amorțeli sau hiperestezie. Treptat, apare o slăbiciune în membrele inferioare care se transformă în paralizie spastică la început, apoi flască, cu interesarea în special a extensorilor (peronierilor).

La acest tablou se adaugă progresiv edeme pretibiale sau în pulpele picioarelor (edemul intracelular), tulburări cardiovasculare manifestate prin palpitații, dispnee de efort și decubit, iar obiectiv o matitate cardiacă mărită, tahicardie, edeme generalizate.

În afara acestei forme—denumită și *forma umedă*—există o *formă clinică uscată*, a cărei manifestare morbidă esențială o constituie polinevrita cu atrofie secundară a maselor musculare sau tulburări ale sistemului nervos central (encefalopatie Wernicke). Aceasta se poate converti în forma umedă prin supraadăugarea carenței de proteine. Deci forma uscată este numai o formă de trecere spre forma umedă.

În țările europene, carența de vitamină B₁ joacă un rol mai puțin însemnat și poate surveni în clinică numai în mod secundar datorită altor maldadii.

Astfel, în unele tulburări digestive acute sau cronice — ca vărsături incoercibile, regimuri dietetice monotone, fistulă gastro-colică, dispepsii de fermentație, sprue etc. — sau în cursul administrării îndelungate de sulfaguanidină, se poate ivi carența de vitamină B₁; în hipertireoze, datorită unui ritm accelerat al metabolismului glucidic, în stările febrile prelungite, la alcoolicii cronici cu tulburări digestive sau subalimentați, se pot întâlni de asemenea manifestări carențiale de vitamină B₁. Uneori, chiar supraalimentația glucidică fără aport corespunzător de vitamină B₁ poate conduce la hipovitaminoză.

Se pot descrie câteva *sindroame clinice de hipovitaminoză secundară*, subacută.

a) *Avitaminoza frustă a copiilor*, care se manifestă prin subnutriție, paloare și anorexie și care dispare după administrarea de vitamină B₁.

b) *Crampele de efort ale atleților*.

c) *Polinevritele gravidice*, în care cauzele primare se intrică cu cele secundare, dintre care cea mai importantă este necesitatea crescută de vitamină B₁ prin prezența fătului.

d) *Polinevritele alcoolice* sînt în esență tot avitaminozice. Sînt mai frecvente la femeie, însoțindu-se adesea de amenoree, căderea părului axilar și pubian, semne de insuficiență tiroidiană, cu diminuarea metabolismului bazal.

e) *Polinevrita diabetică* beneficiază de asemenea de tratamentul cu vitamină B₁, ceea ce sugerează o componentă etiopatogenică.

Același fenomen îl semnalăm în *polinevritele uremicilor* cu vărsături repetate.

Tratamentul profilactic se face printr-un regim alimentar echilibrat, combaterea epidemiilor de paludism și boli infecțioase, a alcoolismului, a tulburărilor gastrointestinale și hepatice.

Tratamentul curativ constă în administrarea de vitamină B₁ sub diverse forme:

a) În mod indirect, prin alimente ca: ficat, creier, inimă (viscere, în general), grâu germinat sau complet și drojdie de bere. Este de remarcă că, pentru alimente în general, asimilarea de vitamină B nu este proporțională cu conținutul lor în vitamină B₁.

Prescripțiile dietetice stricte și prelungite trebuie suplimentate cu vitamine sau să conțină un factor alimentar care să întrețină autogeneza vitaminelor de către flora microbiană intestinală. Alimentele cu aceste proprietăți sînt, în special, laptele și cartofii. De asemenea, un aport minim de proteine este indispensabil pentru utilizarea eficientă a vitaminei B₁ ca factor enzimatic.

Pregătirea alimentelor este urmată adesea de scăderea conținutului lor în vitamină B₁. Astfel, pâinea albă are mai puțină vitamină B₁ decît pâinea integrală. Adaosul de drojdie de bere corectează în parte această deficiență. Carnea, în special cea de porc, conține o cantitate mare de vitamină B₁, dar fierberea duce la o pierdere importantă. De menționat de asemenea că vitamină B₁ din drojdia de bere este greu utilizată de către om și în cantitate mică.

b) Vitamină B₁, cristalizată, este eficientă atît pe cale bucală, cît și parenterală, în doze de 10—15 mg/zi.

Toleranța la vitamină B₁ este foarte mare. Cu doze de 500 mg/zi administrate timp de o lună, nu s-a observat nici o acțiune toxică. Există cazuri foarte rare de intoleranță, în legătură cu o mare carență alimentară.

Rar, administrarea de vitamină B₁, chiar în doze mici, poate genera tulburări alergice, edem angioneurotic, nervozitate, eritem, tahicardie, gastralgii, grețuri, amețeli.

Indicele terapeutic de vitamina B₁ este foarte bun, raportul dintre doza terapeutică minimă și doza toxică fiind între 1 : 7 200 și 1 : 36 000.

HIPOVITAMINOZA B₂

Cunoscută și sub numele de ariboflavinoză, este discutată ca entitate clinică autonomă la om, întrucât multiplele sale simptome sînt intricate cu carența de complex vitaminic B și se vindecă prin administrarea vitaminelor din acest complex. Chiar ancheta alimentară în aceste cazuri ne indică deseori o asociere de mai multe carențe vitaminice și dezechilibre biologice mai complexe.

Simptomatologie. Leziunile cele mai frecvent observate în ariboflavinoză, demonstrate experimental și clinic, sînt cele cutaneo-mucoase. Prima manifestare este stomatita angulară, mai întîi sub forma de paloare a unghiurilor gurii, urmată de macerația pielii și fisurare transversală. Leziunile cutaneo-mucoase pot atinge și aripile nasului, șanțul nazolabial, proeminențele malare, fruntea și regiunea din vecinătatea urechii (dermita medio-facială). În această zonă leziunile au un fond eritematos, cu o descuamație fină, ușor crustoasă. Uneori, putem asista la fisurări ale orificiului narinei sau unghiurilor pleoapelor. Alteori, asistăm la un adevărat sindrom oro-genital: leziuni bucale (cheiloză, stomatită angulară) și o dermită a scrotului, a regiunii perianale, perivulvare. Leziunile cutanate în acest caz sînt cel mai adesea de tip uscat și scuamos.

Leziunile buzelor, ale mucoasei bucale și ale limbii sînt dureroase mai ales în stadiul avansat, cu senzația de arsură, jenă la înghițire, la deschiderea gurii sau la mișcarea limbii.

Mucoasa gastrică și cea intestinală sînt la fel de influențate de lipsa de

vitamină B₂. O bună parte a simptomatologiei intestinale din sprue, steatoreea idiopatică, boala celiacă sînt rapid și bine influențate de vitamina B₂. Ea intervine în funcția normală a epitelilor, în fosforilarea glucidelor și grăsimilor, precum și în funcția capilarelor vasculare.

Se întîlnesc forme latente de ariboflavinoză, manifestate prin disfație, anemie hipocromă și leziuni ale mucoaselor, descrise în sindromul Plummer-Vinson. Această stare carențială se vindecă prin administrarea riboflavinei.

Riboflavina intervine și în metabolismul fierului prin influența pe care o are asupra secreției de HCl în suc gastric și sinteza porfirinelor.

De asemenea, are un rol important în menținerea funcției și troficității țesuturilor oculare — iris, cristalin, corne, conjunctiva bulbară —, în funcția țesutului nervos al ochiului (retină, nerv optic). Atrofia parțială de nerv optic și scăderea acuității vizuale centrale sînt ameliorate de administrarea vitaminei B₂.

Carența de riboflavină poate provoca și o serie de simptome nervoase la om și tulburări ale vieții psihice: apatie, stare de emotivitate crescută, un aspect parkinsonian al feței, ataxie, hipotonie musculară, amețeli, tremurături etc. Administrarea vitaminei B₂ duce la amendarea acestor manifestări.

Tratamentul profilactic și curativ constă în administrarea alimentelor ce conțin vitamina B₂, echilibrarea rației alimentare, cercetarea tulburărilor digestive ce pot îngreuna absorbția acestei vitamine și, la nevoie, administrarea parenterală a acesteia.

Necesitățile organismului variază cu sexul, vîrsta, activitatea și sînt în medie de 3/4 mg zilnic, fiind luate din alimente.

Dintre alimentele cu cea mai mare proporție de vitamină B₂ enumerăm: alimente de origine animală — ficat, rinichi, lapte, ouă, carne; alimente de origine vegetală — în ordinea descrescândă: drojdie de bere, nuci, caise uscate, castane, fasole și mazăre verde, spanac, salată verde, roșii; cartoful și morcovul sînt sărace în vitamina B₂.

Metodele obișnuite de prelucrare culinară a alimentelor nu duc la o distrugere importantă.

HIPOVITAMINOZA C

Cuvîntul „scorbut“, denumirea carenței de vitamină C, este derivat din limba daneză și înseamnă ulcer bucal. Scorbutul — flagel al omenirii în secolele trecute — este întîlnit astăzi extrem de rar în forma lui clasică.

Vitamina C a fost identificată cu acidul ascorbic, izolat de către Szent-Gyorgy (1933) din vegetale și glanda suprarenală. Ulterior, a fost preparată pe cale sintetică.

Vitamina C are un rol foarte mare în oxidoreducerile celulare. În organismul uman oxidarea acidului ascorbic este apărută de glutatión și cisteină. Nu este sintetizată în organism, de aceea introducerea ei este indispensabilă.

Omul are nevoie, în mod normal, de 25—60 mg vitamină C. Activitatea fizică necesită cantități crescute de vitamină C. Excesul se elimină din organism.

Alimentele bogate în vitamina C sînt: fructele, legumele, cartofii.

Există unele alimente de larg consum care nu au vitamină C: pîinea, carnea, peștele, grăsimile etc.

Vitamina C este deosebit de importantă pentru formarea și menținerea integrității substanței intracelulare (cimentul intercelular al capilarelor), în acțiunea hematopoietică, în resorbția

fierului, în metabolismul lipidelor, glucidelor, în activarea acțiunii unor enzime, cum sînt catalaza și catepsina.

De asemenea, are o acțiune anti-toxică, antiinfecțioasă, anticataractă și intervine și în funcția unor glande endocrine (corticosuprarenală, ovar, hipofiză).

Dacă scorbutul, sub forma lui clasică (leziuni cutaneomucoase, hemoragii, edeme, anemii etc.) este rar întîlnit astăzi, hipovitaminoza C se întîlnește frecvent în cursul iernii și primăverii la subalimentați. Tulburările de resorbție digestivă precipită această hipovitaminoză C (o carență vitaminică conduce ea însăși la tulburări motorii și secretorii ale intestinului).

Simptomatologie. Printre manifestările de hipovitaminoză C enumerăm următoarele: astenie, indispoziție, incapacitatea de a depune eforturi fizice și intelectuale, depresie, inapetență, tendință la dispnee, dureri reumatice, paloarea și uscăciunea tegumentelor, tendință la sîngerări gingivale, echimoze întinse la nivelul gambelor (spațiul popliteu).

Profilaxia și tratamentul hipovitaminozei C se fac prin administrarea a 50—75 mg vitamină C zilnic, care poate proveni din alimentația naturală și anume din fructe (conțin 2—40 mg%), legume (5—50 mg%), cartofi (1—32 mg%), lapte (0,5—3 mg%). Cele mai bogate sînt: varza, ridichile de lună, conopida, sparanghelul, roșiile, spanacul, fasolea verde, agrișele, căpșunile, zmeura, lămîile, portocalele, pepenele, cireșele, piersicile etc.

În afară de alimente — mai ales în perioadele de iarnă și primăvară — este indicată administrarea unei doze de vitamină C cristalizată, care variază între 100 mg la adult și 30 mg la copil în regimurile și locurile cu subalimentație cronică și săracă în fructe și legume. În caz de boală, can-

titatea de vitamină C administrată variază între 30 și 50 mg la copil și între 200 și 300 mg la adult (se poate merge pînă la 1 g).

HIPOVITAMINOZA A

Vitamina A (retinol sau axeroftal) face parte, din punct de vedere chimic, dintre lipidele izoprenice. Este înrudită cu carotenul care funcționează ca provitamină. Carotenul se scindează în organism în două molecule de vitamină A prin intermediul carotinazei.

Metabolism: vitamina A ingerată este în parte digerată prin acțiunea sucului gastric. Resorbția vitaminei A se face la nivelul intestinului subțire, împreună cu grăsimile animale ingerate. La cele mai multe animale produsul ultim absorbit din tractul intestinal este vitamina A. Oamenii și bovinele pot absorbi atît vitamină A, cît și carotenoizi și, dintre aceștia, pot transforma pe cei cu activitate de provitamină în vitamină A. O serie de factori influențează absorbția provitaminei din intestin. Procentul de grăsimi din rația alimentară este important pentru absorbția carotenoizilor la om. Acizii biliari conjugați cu o grupare de hidroxil liberă au de asemenea importanță în resorbția carotenilor. O dietă hipoproteică scade absorbția carotenilor.

Absorbția și transportul vitaminei A pot fi rezumate astfel (Roels): esterul retinil din alimente, după ce este hidrolizat în lumenul intestinal, este resorbit ca retinol, fiind reesterificat în interiorul celulelor mucoase, în special cu acidul palmitic. Palmitatul de retinil trece în chilomicroni și, prin sistemul limfatic, ajunge în canalul toracic, apoi în sistemul sanguin și este stocat în ficat. Esterul este din nou hidrolizat, retinolul liber fiind eliberat în sînge. Transportul în sînge se face prin lipoproteinele sanguine Sf 10—100.

Sursa de vitamină A pentru organismul animal o constituie plantele care sintetizează carotenoizii, precum și alimentele de natură animală care aduc vitamina A gata elaborată (lapte, unt, ficat, pește, untură de pește etc.).

Necesitățile de vitamină A pentru adulți sînt apreciate la 5 000 u (1,5 mg vitamină A sau 3 mg caroten), iar

pentru copii la 60 u/kilocorp. Unitatea internațională de vitamină A corespunde activității fiziologice a 0,6 γ betacaroten sau 0,3 γ vitamină A. Vitaminemia A normală este de 100 u.i./100 ml ser.

Vitamina A are două proprietăți esențiale: participă la formarea rodopsinei (purpura retiniană), protejînd organismul contra cecității crepusculare, și crește rezistența epitelilor. Manifestările de carență se vor traduce prin tulburări de vedere (hemeralopie, xeroftalmie) și modificări patologice ale epitelilor cutanate și mucoase care decurg din keratinizarea epitelială și a mucoaselor. Influențează de asemenea creșterea, fapt observat mai ales la sugarii alimentați incorect cu lapte ecremat, *babeurre* sau făinoase. Se observă în aceste cazuri și regresivitatea în greutate.

Simptomatologie. În lipsa vitaminei A, apar tulburări vizuale (*hemeralopie* și *xeroftalmie*).

Hemeralopia este un fenomen subiectiv ce constă într-o cecitate ce survine în semiobscuritate la indivizii cu vedere absolut normală în cursul zilei. Originea sa alimentară este cunoscută de multă vreme. Hipocrate recomanda pentru tratamentul bolii alimentația cu ficat crud de vacă. Hemeralopia devine ușor evidentă la soldații constrînși să facă marșuri și să tragă cu arma pe întuneric. În Anglia se consideră că una dintre cauzele accidentelor de circulație din cursul nopții ar fi hipovitaminoza A.

Hemeralopia produsă de avitaminoza A survine mai frecvent primăvara, constituind adesea singurul semn de boală. Nu se însoțește de modificări ale fundului de ochi, spre deosebire de alte forme de hemeralopie (retinita pigmentară, hemeralopia ereditară, leziuni de nerv optic etc.).

Examenul oftalmologic stabilește o îngustare a câmpului vizual pentru

verde și roșu și diminuarea sensibilității la albastru.

Xeroftalmia cuprinde un ansamblu de modificări oculare care însoțesc hemeralopia și care sînt potențate la animal de iradierea cu ultraviolete. Această afecțiune evoluează în mai multe etape:

a) Xerosis conjunctival: hiperemie conjunctivală, hipersecreție și un oarecare grad de fotofobie. Progresiv, conjunctiva își pierde suplețea, luciul și umiditatea, prin modificarea epiteliului glandelor lacrimale. Leziunile se accentuează și se localizează pe conjunctiva bulbară, în jurul corneei, pentru a forma „pata Bitot” — formațiune sidefie argintată sau, cum i s-a mai spus, „o producție scuamoasă specială a epiteliului conjunctival”.

b) Xerosis cornean: tulburări care duc la keratomalacie. Leziunea începe prin infiltrarea corneei ce devine alb-gălbuie, se opacifiază și, în final, nu se mai distinge irisul de pupilă.

c) Urmează ulcerarea și perforarea corneei. Totul se petrece fără durere și fără fotofobie.

Tulburările distrofice ale mucoaselor care survin în hipovitaminoza A se întîlnesc sub forma manifestărilor respiratorii: hiposmie, voce răgușită, semne de bronșită; sau sub forma manifestărilor urinare: calculi renali, care au ca nucleu epiteliul descuamat, al căilor urinare sau chiar al tubilor contorți; una dintre manifestări este și colpokeratoza, care constă în prezența unor calculi de tip cornos în secreția vaginală.

Tulburările cutanate sînt specifice pentru individul uman matur, realizînd ceea ce s-a numit hiperkeratoză foliculară. Papule caracteristice apar în jurul foliculilor piloși și pe suprafața de extensie a extremităților, la umeri și în partea inferioară a abdomenului. Ele pot apărea pe to-

race și pe fese. Aceste papule au un diametru de peste 5 mm, sînt consistente și prezintă o zonă pigmentată în jurul lor. În centru se află o crustă epitelială, care, dacă este îndepărtată, lasă un crater. Glandele pielii se atrofiază și epiderma devine hiperplastică. Plicile, de obicei umede, devin uscate și acoperite cu scuame fine. Pot apărea comedoane pe față, în locurile obișnuite de formare a acneei, dar, spre deosebire de indivizii cu acnee, epiderma este lipsită de secreția sebacee excesivă. Erupția tipică descrisă apare la adultul în carență mare de vitamina A, dar sub forma unor erupții mai puțin caracteristice apare și în caz de avitaminoze ușoare. Administrarea de vitamină A conduce la dispariția lor promptă.

La om s-au mai descris și fenomene nervoase, sub forma unor tulburări de coordonare. La examenul anatomopatologic s-a găsit o degenerescență progresivă a sistemului nervos central și periferic (măduvă, nervi cranieni și rahidieni, cerebel, mezencefal, nucleu vestibular).

Hipovitaminoza A predispune și la *infecții*, prin diminuarea vitalității țesuturilor, la tulburări ale funcției de reproducere (colpokeratoză, atrofii ovulare la femeie, hipoplazie a tubilor seminiferi la bărbat), la anemie și hipoplazie medulară, la formarea calculilor renali etc.

Hipovitaminoza A o întîlnim ca un corolar în diverse afecțiuni patologice ca:

Afecțiunile hepatice: în ciroză se menționează hemeralopie, piele uscată, polinevrite, rezistență scăzută la infecții. S-ar datora carenței în vitamina A. De asemenea, unele tulburări similare din colestazele intra- și extrahepatice subliniază necesitatea sărurilor biliare în resorbția de vitamină A (ambliopia crepusculară a ictericilor s-ar datora trecerii în

sînge a sărurilor biliare, care pun în libertate purpura retiniană).

Alcoolismul se  nsot şte de diminuarea acuităţii vizuale la întuneric, fapt atribuit hipovitaminozei A prin tulburarea metabolismului acestei vitamine la nivelul ficatului.

 n *diabetul zaharat* cu denutriție secundară  nt lnim frecvent carotenodermie — semn de hipovitaminoză A.

Profilaxie. Aten ia trebuie îndreptată spre alimentație. Regimul alimentar trebuie să fie variat, echilibrat, să conțină o cantitate suficientă de factori liposolubili. Să nu se uite că regimul bogat în făinoase este carentat în factori liposolubili. Se va introduce un aliment bogat în vitamina A (laptele) sau se va administra vitamina A ca atare,  in ndu-se seama şi de carențele fortuite ale bolnavilor cu afecțiuni digestive, ca în sprue sau în obstacolele prelungite pe căile biliare, c nd absorbția vitaminei A este deficitară.  n afecțiunile hepatice — metabolizarea vitaminei A fiind deficitară — este necesar să se intervină prin regim  i administrarea acestei vitamine.

Tratamentul constă în:

— administrarea unui regim alimentar bogat în factori liposolubili, ușor asimilabili (adică sub formă de vitamină A, nu de caroten: lapte, unt, ouă, ficat de vi el; se pot da şi alimente ce conțin caroten — fructe  i legume verzi —, dar numai ca o completare);

— administrare de vitamină A ca atare sau sub formă de produse bogate în vitamină A (ca *oleum jecoris*, 2—3 lingurițe/zi). Preparatele de vitamină A se administrează în doze de 20 000 u.i./zi pe cale bucală sau în inecții intramusculare, c t  i ca topice în leziunile oculare menționate, în plăgi, în arsuri, în rectocolitele ulcerose.

Vitamina A  i carotenul sînt stabile la pregătirea culinară, deși peste tem-

peratura de 100  pot surveni unele pierderi.

Vitamina A în cantitate mare poate produce efecte toxice.

HIPOVITAMINOZA D

Vitaminele D sînt substanțe liposolubile, cu structură steroidă. S-au descris p n  acum zece tipuri de vitamină D, dintre care  ase sînt binecunoscute.

Vitaminele D fac parte din aceeași clasă cu colesterolul, fitosterolul din plante, ergosterolul din levuri etc. Ele provin din provitamine. Provitaminele sînt transformate în vitamine D active gra ie efectului razelor ultraviolete. O iradiere prea accentuată poate duce la suprasteroli (lipsi i de activitate) sau toxisteroli (corpi toxici).

Dintre vitaminele D mai importante menționăm:

— vitamina D₂ sau calciferolul: provine din iradierea cu ultraviolete a ergosterolului vegetal, fiind deci exogenă pentru om;

— vitamina D₃ sau colecalciferolul: reprezintă vitamină naturală de origine animală, con inut  mai ales în ficatul de thon, morun, g lbenu ul de ou, unt etc. Ea poate fi sintetizată  i în organism la nivelul pielii sub efectul radia iilor ultraviolete, plec nd de la 7-dehidrocolesterol, prezent în mod normal în structurile superficiale ale  veli ului cutanat.

Vitaminele D₄, D₅, D₆ s nt de mică importanță, ele nu se găsesc libere în natură  i rezultă numai prin iradierea provitaminelor respective.

Metabolism: absorbția vitaminei D de origine exogenă se face în proporție de 30—50% la nivelul intestinului subțire sub formă esterificată cu acizii grași. Absorbția necesită hidroliză  i emulsionare, în prezența lipazei pancreatice  i intestinale şi a sărurilor biliare. Proporția în care se absoarbe vitamina D depinde de calitatea alimentelor consumate. Uleiul mineral compromite ab-

sorbția lipidelor și, implicit, pe aceea a vitaminei D. Stocajul vitaminei D resorbite prin intestin, ca și al celei provenite prin transformările provitaminei sub acțiunea ultravioletelor, are loc nu numai la nivelul ficatului, ci și, în cea mai mare parte, la nivelul viscerelor (rinichi, suprarenale, intestin, plămân, splină), scheletului osos etc. Cantitatea de vitamină D circulantă în plasmă este, în medie, de 1 000 u.i./l.

Eliminarea vitaminei D este neglijabilă. Nu se excretă prin urină. Se elimină într-o cantitate mică prin bilă (întrucât se resoarbe aproape în totalitate). Laptele de femeie conține 6 u.i./100 ml.

Razele ultraviolete de 2 900—3 200 Å sînt puțin penetrante, nedepășind 1 mm prin tegumente. Sterolul activat este apoi absorbit. Cel mai bogat aliment în vitamină D este untura de pește.

Cantitatea de vitamină se exprimă în unități internaționale. O unitate internațională corespunde la 0,025 μg calciferol (1 mg = 40 000 u.i.).

Necesitățile adultului sînt mici. Ele sînt asigurate din alimente și prin iradierea naturală a 7-dihidrocolesterolului pielii, care se transformă astfel în vitamină D₃. Cele ale femeii însărcinate sau care alăptează nu depășesc 400—800 u.i./zi.

Necesarul sugarului variază de asemenea între 400 și 800 u.i./zi, variind în funcție de sezon, viteza de creștere, expunerea la soare, pigmentarea cutanată etc.

Carența în vitamină D duce la apariția *rahitismului* la copil și la *osteomalacie* la adult.

RAHITISMUL

Rahitismul se caracterizează printr-o tulburare a metabolismului calciului și fosforului, care are drept consecință o osificare deficitară, apariția unor deformări osoase (picioare „în X”, gambe arcuite, mărirea epifizelor, scolioză, malformații toracice, pelvis deformat, craniotabes, dezvoltarea unei baze temporale etc.).

Lărgirea articulației costosternale provoacă o serie de umflături de ambele părți ale toracelui, denumite „mătânii costale”. Dentiția este de obicei întârziată. Deseori copiii prezintă o transpirație a pielii capului.

Principalele modificări anatomo-patologice sînt calcifierea defectuoasă a oaselor în creștere și o hipertrofie compensatorie a cartilajelor epifizare.

La examenul radiologic întregul contur osos este mai puțin dens decît în mod normal, iar extremitățile osului nu sînt bine delimitate și au aspectul neomogen sau „mîncat de molii”. Acest defect se datorește lipsei sau distribuției inegale a mineralelor în zona de calcifiere incipientă. Conținutul în Ca și P al acestor oase este mult mai mic. Raportul Ca/P rămîne însă nemodificat. Fosforul (P) anorganic din sînge este scăzut sub 3 mg%. Calciul seric este de obicei normal. Fosfataza plasmatică este de obicei crescută de cîteva ori față de valoarea normală.

Rahitismul este boala primilor doi ani de viață. Boala poate debuta la cîteva săptămîni după naștere; cel mai frecvent apare între a 3-a și a 10-a săptămîină și rar după al doilea an de viață. O alimentație bogată în cereale (fulgi de ovăz, făină de griu etc.) mărește susceptibilitatea la rahitism. Cauza primară este însă deficiența vitaminei D în alimentație.

S-a observat că incidența rahitismului este mai mare în țările nordice, unde soarele apare mai puține ore pe zi și an, iar radiația solară este mai puțin intensă.

Profilaxia rahitismului se face prin administrarea în mod curent a vitaminei D pe cale orală. Doza medie zilnică este de 400—800 u.i./zi.

Se mai folosește pentru tratamentul profilactic laptele de vacă iradiat direct cu raze ultraviolete, care conține astfel de 2—3 ori mai multă vitamină D. Se mai recomandă și lapte la care s-au adăugat 400 u.i. vitamină D/l.

Untura de pește conține pe fiecare gram 85 u.i. vitamină D și 850 u.i. vitamină A. Doza zilnică pentru copil (două lingurițe) conține 6 500 u.i. vitamină A și 650 u.i. vitamină D. Există și preparate comerciale care reunesc cele două vitamine (A + D).

Ca să se prevină rahitismul, o alimentație bogată în vitamina D este suficientă, dacă se face concomitent și o expunere corectă la soare.

Tratament. În tratamentul curativ al rahitismului doza medie zilnică de vitamina D nu trebuie să depășească 1 200 u.i.; în cazuri refractare se va putea ajunge și la 20 000 u.i./zi la sugar și la 50 000 u.i., la copilul mai mare.

Atunci când se depășește cantitatea menționată pot apărea semne de *hipervitaminoză*. După opinia unor autori și doza de 20 000 u.i. este periculoasă. Majoritatea consideră ca toxice dozele de 200 000 — 400 000 u.i./zi. Copiii rahitici și spasmofilici au o toleranță mai crescută.

Vitamina D₂ ingerată este mai toxică decât cea administrată în injecții, iar soluțiile alcaline și apoase dau mai ușor accidente decât cele uleioase.

Efectele toxice se datoresc efectiv vitaminei D, și nu unui factor însoțitor. S-a observat că dozele mari de vitamină D sînt mai bine tolerate, dacă se dau împreună cu vitamina A.

Rezultatul hipervitaminozei — *hipercalcemia*, răspunzătoare de sindromul clinic — se datorește unei resorbții cres-

cute de calciu din intestin, pe deo-
parte, și mobilizării calciului din oase,
pe de altă parte.

Atîta timp cît calciul în plus este eliminat prin rinichi, calcemia rămîne normală. Hipercalcemia apare cînd funcția renală este depășită. Odată cu hipercalcemia se ivește și simptomatologia clinică: setea, anorexia, tulburările digestive și nervoase, oprirea în creștere a copilului etc. Examenenele de laborator arată prezența în urină de: albuminurie, hematurie, cilindrurie. Dacă acumularea de calciu continuă, apare insuficiența renală glomerulară cu azotemie.

Toate acestea sînt rezultatele hipervitaminozei D.

Tratamentul hipervitaminozei constă, în primul rînd, în: suprimarea administrării de vitamina D; scăderea aportului alimentelor bogate în calciu (lapte, brînză, ouă, leguminoase etc.); creșterea diluției sanguine prin hidratare orală și parenterală (prin perfuzii cu soluții glucozate); favorizarea excreției renale (consecință a hidratării); administrarea de substanțe hipocalcemiante.

Dintre substanțele hipocalcemiante menționăm: cortizonul, EDTA (etilen-diamina de tetraacetat de sodiu), fitatul de sodiu.

Cortizonul favorizează eliminarea calciului prin fecale, scăzînd astfel calcemia.

EDTA este permisă numai în formele grave, în doze de 1 g/10 kilocorp/zi. Ea sustrage calciul din toate combinațiile din organism, favorizînd o excreție crescută prin rinichi. Se administrează în perfuzii cu ser glucozat.

Fitatul de sodiu se administrează în pudră sau în soluții de 15%. Acestea formează în intestin un fitat de

calciu neabsorbabil, care micșorează absorbția intestinală. Acidul fitic este antagonistul vitaminei D.

OSTEOMALACIA

Osteomalacia este un defect de osificare identic cu rahitismul infantil, care apare însă la adult. Osul este însă mai moale decât osul rahitic obișnuit, conținutul său total în minerale fiind mult mai redus. Calciul este mai

scăzut decât fosforul, iar raportul Ca/P este redus. Calcemia este scăzută, avînd drept consecință clinică apariția tetaniei. Bilanțul calcic este negativ, în timp ce cel al fosforului este normal.

Faptul că oasele sînt moi duce ușor la apariția unor deformări marcate. Osteomalacia este rar întâlnită în țara noastră, dar frecventă la indieni și musulmani, care au o alimentație săracă în carne, lapte, ouă și bogată în cereale.

BOLILE EREDITARE ALE METABOLISMULUI

Genetica umană este o disciplină importantă pentru practica clinică. Dezvoltarea sa a fost influențată după anul 1900 de 4 evenimente științifice:

- descoperirea grupelor sanguine (Landsteiner, 1900);
- definirea „erorilor înăscute de metabolism” (Garrod, 1902—1908);
- introducerea conceptului de „boală moleculară” (Pauling, 1949);
- dezvoltarea tehnicilor pentru studiul aberațiilor cromozomiale (Tjio și Levan, 1956).

Fiecare organism posedă o zestre genetică (*genotip*), care se manifestă în anumite condiții de mediu prin caractere structurale și funcționale care îi conferă individualitatea (*fenotip*). Aceste caractere (fiziologice sau patologice) sînt determinate de una sau mai multe gene (transmitere monogenică și, respectiv, poligenică) și/sau de factorii de mediu.

Genotipul este structurat în unități care transmit informații genetice numite *gene*. Acestea sînt, din punct de vedere chimic, polimeri ai acidului dezoxiribonucleic (ADN). Fiecare genă ocupă o regiune din cromozom numită *locus*. Un anumit locus poate fi ocu-

pat de mai multe variante ale unei gene, numite *alele*. De exemplu, genele de grup sanguin A, B și 0 sînt alele multiple pentru unul și același locus. La homozigoți există două alele identice pentru același locus, pe cînd la heterozigoți alelele sînt diferite — una dintre ele este dominată, avînd un efect fenotipic mai puternic decît cealaltă, care este recesivă.

Funcția genotipului este de a controla fiziologia celulelor, prin intermediul reglării metabolismului lor. Jacob și Monod au arătat că între genele unui genom există interacțiune. *Genele de control* reglează activitatea diferitelor *gene structurale*, adaptînd activitatea acestora la influențele mediului extern printr-un mecanism de *feedback*. În felul acesta, informația genetică se diferențiază în funcție de condițiile mediului ambiant.

Din eterogeneitatea genotipului și a factorilor de mediu rezultă polimorfismul fenotipurilor umane, a căror frecvență într-o anumită populație este determinată de selecția naturală. Un fenotip nu este întotdeauna corespunzător unui anumit genotip. Sînt situații cînd genotipuri diferite pot determina unul și același fenotip (*geno-*

copie). Pe de altă parte, un agent etiologic provenit din mediul extern poate determina un fenotip asemănător cu unul produs de o genă anormală (*fenocopie*).

Fenomenul care determină eterogeneitatea genotipului este *mutația*. Prin acest termen se înțelege o schimbare mai mult sau mai puțin importantă de material genetic. Această schimbare se poate produce la nivelul întregului cromozom sau la nivelul unei gene din constituția cromozomului. Cel mai mic element din structura genei, care, odată alterat, poate da naștere unei forme mutante a organismului, a fost denumit *muton*.

Există 3 clase de mutații:

1. Mutații care conduc la anomalii mari cromozomiale (de număr și structură), care apar fie ca rezultat al tulburării segregării cromozomilor în decursul diviziunii celulare (cromozomi în minus sau supranumerari), fie ca urmare a rupturilor cromozomiale (deleții, translocații, inversiuni cromozomiale).

2. Mutații care conduc la duplicarea genelor sau la deleția (lipsa) unei părți dintr-o genă sau din două gene alăturate.

3. Mutații punctiforme care constau în schimbarea unei singure baze purinice sau pirimidinice din codul genetic înscris în molecula de ADN.

Interesul medicului este dirijat către mutațiile care produc modificări patologice de fenotip.

Bolile ereditare ale metabolismului sînt boli moleculare. Ele reflectă tulburările care apar în metabolismul intermediar în urma unor anomalii innăscute ale unor proteine cu rol enzimatic și structural.

Se știe că proprietățile unei proteine depind de secvența aminoacizilor din compoziția sa. Această secvență este determinată de structura fragmentului de ADN care alcătuiește *cistronul* — porțiunea din genă care determină

sinteza unui singur polipeptid. Introducerea unui anumit aminoacid în structura polipeptidului este codificată de secvența liniară a unor grupe de cîte trei baze purinice și pirimidinice, denumite *triplete*, din compoziția cistronului. Sfîrșitul sau începutul unui lanț polipeptidic sînt indicate de către un triplet „fără sens“.

Mutația reprezintă o schimbare a acestui cod, adică o schimbare în secvența bazelor din molecula de ADN. Sînt astfel secundar afectate translația informației genetice și produsul genei respective. Aceasta duce la substituirea unui aminoacid cu altul și la apariția unei noi proteine. Altele, tripletul de bază se modifică în așa fel, încît nu mai corespunde nici unui aminoacid disponibil și proteina nu se mai sintetizează. În primul caz funcția proteinei respective este modificată, în cel de-al doilea, funcția respectivă este pierdută. Mutațiile genelor structurale duc de obicei la apariția unor produși anormali din punct de vedere calitativ. Mutațiile în genele de control antrenează o diminuare a cantității de proteină sintetizată. Alterarea funcției produsului genei afectează metabolismul celular. Tulburarea echilibrului normal dintre substrat și produs are următoarele consecințe patogenetice:

- a) deficitul produsului final al lanțului metabolic (exemplu: albinismul);

- b) acumularea metaboliților precursori, situați mai mult sau mai puțin departe de locul blocului enzimatic (alcaptonurie, b. von. Gierke);

- c) activarea unor căi accesorii (fenilcetonurie, hiperoxalurie).

Aceste procese vor determina fenotipul clinic.

Tabloul clinic al bolii va fi dominat de semnele clinice produse de deficitul produsului genei și de toxicitatea substratelor acumulate.

Transmiterea la descendenți a unui asemenea caracter rezultat dintr-o mu-

tație (de obicei punctiformă) se poate face prin gene situate pe cromozomii celulelor somatice (transmitere autotomă) sau pe cromozomii sexuali (transmitere legată de sex). Transmiterea se supune legilor lui Mendel despre dominanță și recesivitate. Transmiterea dominantă se face printr-o genă capabilă de a-și manifesta efectul în stare heterozigotă. În transmiterea recesivă produsul genei nu apare la descendenți, decât atunci când gena este moștenită de la ambii părinți (stare homozigotă). În general, caracterele dominante sînt mai puțin severe decât cele recesive.

Frecvența bolilor ereditare ale metabolismului este greu de apreciat. Ea depinde de rata proprie a mutației spontane și transmisibilitatea genei mutante de descendenți. Posibilitatea de variație a genelor structurale este mare ($> 10^{10}$), dacă ținem seama de numărul proteinelor corpului nostru și de media numărului de aminoacizi per proteină. Rata de apariție a mutației spontane pentru un locus genetic, într-o generație, variază între 1/10 000 și 1/1 milion. Se apreciază că aproximativ 1% din nou-născuți au o genă mutantă. Transmiterea acesteia la descendenți este influențată de modificările, mai mult sau mai puțin importante, produse de defectul genetic respectiv în economia organismului individului care suferă mutația. Astfel o serie de variante genetice sînt compatibile cu o viață normală și constituie baza chimică a individualității. În anii care au urmat descoperirii grupelor sanguine, s-a arătat că o proporție importantă a sistemelor biochimice ale omului sînt polimorfe. De exemplu: grupele sanguine (ABO, MNS, Rh), enzimele eritrocitare, grupele leucocitare și trombocitare, unele proteine serice (haptoglobinele, pseudocolinesterazele, α_2 -macroglobulinele Xm, β -lipoproteinele Ag și Lp, cerulo-

plasmina, transferina, γ -globulinele G_m și I_{nv}).

Alte defecte sînt letale, fiind cauze de avort spontan. Între aceste două extreme se situează o serie de defecte care produc tablouri de boală, mai mult sau mai puțin grave.

Bolile ereditare de metabolism au fost descrise în toate specialitățile. S-a apreciat că la aproximativ 6% din consultații s-ar putea pune în evidență un defect genetic. Curba ritmului în care sînt descrise noi defecte genetice, care afectează metabolismul intermediar, are un aspect exponențial. Nu numai că sînt descrise noi boli, dar sînt recunoscute noi variante în cadrul aceleiași boli (de exemplu, s-au descris aproximativ 50 de tipuri de fenilcetonurie sau de galactozemie).

Diagnosticul acestor boli se bazează pe cercetarea modificărilor produse de ele la cel puțin 4 niveluri:

a) la nivelul genotipului, prin investigarea secvenței bazelor din nucleotidele ADN sau prin studii cromozomiale;

b) decelarea produsului alterat al genei mutante;

c) depistarea unor modificări biochimice secundare apariției acestui produs anormal;

d) descrierea unor trăsături clinice caracteristice.

În prezent, programele de sănătate din țări diferite prevăd efectuarea unor acțiuni de *screening* bazate pe nivelurile b și c.

Studiul bolii astfel depistate trebuie completat cu cercetări epidemiologice. Între acestea, alcătuirea arborelui genealogic (*pedigree*) este deosebit de utilă pentru a afirma etiologia genetică a unui anumit caracter patologic.

Semnele clinice care pot trezi bănuiala de boală ereditară metabolică sînt aparente la homozigoți și lipsesc de cele mai multe ori la heterozigoți. Diagnosticul se confirmă în ambele situații prin investigații speciale enzimologice

(biochimice și histologice) și cromatografice. Fenotipurile determinate de aceste boli sînt variate. Majoritatea acestor defecte se manifestă precoce la indivizii homozigoți (sugari și copii de diferite vîrste) și determină o *întîrziere în dezvoltarea fizică și intelectuală* a acestora. În plus, în funcție de veriga metabolică afectată, apar o serie de *tulburări psihice, neurologice și somatice*, mai mult sau mai puțin caracteristice. Ele sînt trecute în tabele în dreptul fiecărui defect metabolic sau de transport.

Multe enzimepatii ereditare (în special cele din domeniul metabolismului aminoacizilor, al tezaurismozelor lipidice și mucopolizaharidice) determină *encefalopatii cronice*. Unele dintre aceste encefalopatii pot beneficia de un tratament adecvat, instituit precoce, spre deosebire de encefalopatiile cronice infantile determinate de aberații cromozomiale sau prin leziuni dobîndite, care sînt foarte puțin influențate de terapeutică. În afara diminuării intelectului, tulburările psihice sînt puțin caracteristice. Ele variază de la instabilitate emoțională pînă la demență. Cînd se însoțesc de modificări cutanate de tip pelagroid și ataxie cerebeloasă, sugerează boala Hartnup. Această boală se caracterizează prin tulburarea transportului prin tubii renali și prin mucoasa intestinală a unui grup de aminoacizi monoaminomonocarboxilici (alanină, serină, treonină, asparagină, glutamină, valină, leucină, izoleucină, fenilalanină, tirozină, triptofan, histidină, citrulină), și conduce la un deficit în nicotinamidă și la absorbția unor produși toxici din intestin.

Tulburările neurologice de tip hipertonic—hiperkinetic și convulsiv — apar precoce și sînt frecvente în fenilcetonurie și în deficitul de chinureninază, în boala cu urine cu miros de sirop de arțar, argininosuccinurie, hiperprolinemia de tip II,

hiperbetaalaninemie, carnozinemie, iminoglicinurie și în galactozemie. Ele nu se corelează cu prognosticul bolilor respective. Sindromul neurologic secundar degenerării și calcifierii ganglionilor bazali este constant în boala Wilson și, respectiv, în pseudohipoparatiroidismul ereditar. Astenia musculară este constantă în cistinoză și în glicogenoza de tip V. Asociată cu crize de paralizie periodică, sugerează existența unor tulburări în metabolismul potasiului, primitive sau secundare (adinamia episodică familială, paralizia periodică familială hiposkaliemică, acidoza tubulară renală). Tabloul clinic de *myasthenia gravis* se asociază cu tirozinoza.

Stări comatoase periodice apar în hiperlizinemie și în defectele ereditare ale enzimelor ciclului ureei.

Unele defecte ereditare de metabolism se manifestă cu *surditate* (hiperprolinemia tip I) și *tulburări oculare*: fotofobie (cistinoză și sindromul Löwe), cataractă (pseudohipoparatiroidismul ereditar, galactozemia, sindromul Löwe), glaucom (sindromul Löwe), inel cornean Kayser-Fleischer (boala Wilson), opacifierea corneei (mucopolizaharidozele — MPZ), retinită pigmentară (lipsa oxidazei acidului fitanic).

Tulburări neurologice complexe — centrale și periferice — apar în *tezaurismozele lipidice*.

În *guta juvenilă* (sindromul Lesch-Nyhan) la tulburările neurologice se asociază bizare automutilări la nivelul gurii și al extremităților. Anomalii anatomice se asociază frecvent cu hiperlizinemia și MPZ VI.

Modificările cutanate sînt variate: reducerea pigmentării (fenilcetonurie, albinism) sau exces de pigmentare (alcaptonurie, boala Gaucher), păr friabil (aciduria argininsuccinică), erupții pelagroide (boala Hartnup), eriteme (tulburările metabolismului triptofanului), eczeme (fenilcetonurie),

piele uscată și ihtioză în boala Refsum, calcifieri subcutanate (pseudohipoparatiroidism ereditar) și noduli periarticulari (boala Farber). În alcaptonurie acidul homogentizinic se acumulează în sânge și țesuturi (în special în cartilaje), unde printr-o oxidare enzimatică trece într-un compus asemănător melaninei, astfel producându-se oculoza (pigmentarea cartilajelor nasului, urechilor, a articulațiilor condrocostale și a sclerei la nivelul mușchilor drepti laterali).

Tulburările osteoarticulare s-au descris în gută, alcaptonurie (poliartroze), homocistinurie (fenotip Marfan), osteomalacia cu fracturi spontane (sindrom Fanconi, tipul adult), discondroplazie, cu scurtarea metacarpienelor (pseudohipoparatiroidism ereditar), semne de rahitism (cistinoză, sindrom Fanconi idiopatic, forma infantilă a acidozei tubulare renale, rahitism rezistent la vitamina D₂, glicilprolinurie), deformări scheletice și mobilitate articulară redusă (MPZ I, IV, V și VI).

Manifestările digestive sînt frecvente. Hepatomegalia este prezentă în bolile ereditare ale ciclului ureei (hiperamoniemii), ale metabolismului histidinei (acidemia pipelică), în galactozemie și intoleranță ereditară la fructoză, în glicogenozele I, III și VI și MPZ I, în unele teaurismoze lipidice.

Tablou clinic de ciroză hepatică realizează tirozinemia ereditară, galactozemia, glicogenoza IV și degenerescența hepatolenticulară. Insuficiența hepatică acută constituie frecvent cauza morții acestor bolnavi. În galactozilsulfatidoză se acumulează un cerebrozid-sulfat, care se elimină în bilă, dînd fibroză veziculară. Adenocarcinomul hepatic complică etanolaminuria.

Sindrom de malabsorbție se întîlnește în galactozemie și cistinurie, în glicozuria asociată cu malabsorbția

jejunală a glucozei și galactozei, în tulburarea absorbției intestinale a metioninei (în urină apare acidul α -hidroxibutiric, iar în fecale, metionină și aminoacizi cu catenă laterală), triptofanului (în urină apar derivați de indol, în fecale triptofan) și a vitaminei B₁₂. Toate aceste defecte se transmit autozomal recesiv. Malabsorbția trigliceridelor din deficitul de β -lipoproteine poate avea o transmitere dominantă sau recesivă.

Tulburările renale constau în aminoacidurie, proteinurie, sindrom Fanconi și litiază urinară. Aminoaciduria se produce prin saturația sistemului de transport tubular (secundară creșterii aminoacidemiei), prin competiția diferiților aminoacizi la nivelul situsurilor de reabsorbție sau prin alterarea structurală sau energetică a sistemului de transport prin membrana tubulară. Mecanismele de transport sînt controlate de 5 gene, fiecare genă determinînd reabsorbția unui grup de aminoacizi. Aceste grupuri de aminoacizi sînt: a) grupul β -amino (β -alanina, acidul β -aminoizobutiric, taurina) — transportul lor este tulburat în hiperbetaalaninemie; b) grupul bazic (lizina, arginina, ornitina), la care se adaugă cistina — reabsorbția lor este afectată în cistinurie; c) grupul aminoacizilor acizi (acizii aspartic și glutamic) nu dă tulburări; d) grupul neutru I (prolina, hidroxiprolina și glicina) se absoarbe defectuos în hiperprolinemia și iminoglicinuria renală; e) grupul neutru II (aminoacizii α -neutri) se absoarbe defectuos în boala Hartnup. Proteinuria este de tip tubular. Litiaza urinară apare în gută, cistinurie, acidoza tubulară renală, xantinurie și hiperoxalurie. Calculii de cistină (1—2% din calculii urinari) apar numai în cistinurie, cînd eliminarea cistinei ajunge la 0,4—3 g/zi (normal, 40—80 mg). La adult, acidoza tubulară renală este a treia cauză de nefro-

calcinoză bilaterală, după hiperparatiroidismul primar și pielonefrita cronică. Nefropatia ereditară din cursul diferitelor boli se complică cu pielonefrită și insuficiență renală cronică, care constituie cauza morții acestor bolnavi.

Afectarea aparatului cardiovascular este aparentă în hiperlipoproteinemiile ereditare de tip II, III și IV (ateroscleroză coronariană și periferică precoce), în MPZ I (insuficiență cardiacă, hipertensiune pulmonară), MPZ IV și V (insuficiență aortică), în homocistinurie (tromboembolii) și alcaptonurie (boli cardiovasculare degenerative).

Tulburările hematologice sînt puțin caracteristice. S-a descris existența unei anemii megaloblastice în deficitul de formiminotransferază, în aciduria orotică, în aciduria metilmalonice și în sindromul Lesch-Nyhan. În hiperglicinemie de tip I neutropenia este importantă.

Caracterele principalelor boli ereditare de metabolism. În metabolismul intermediar mutațiile afectează în special proteinele cu funcție enzimatică și procesele de transport prin membrane. Bolile produse prin defecte enzimatice se clasifică în funcție de sectorul principal metabolic afectat (metabolismul aminoacizilor, glucidelor, lipidelor).

Pentru bolile descrise ca fiind defecte genetice ale transportului activ prin membrane nu s-au identificat defecte enzimatice și structurale specifice. Ele au fost grupate totuși în funcție de substanțele al căror transport transmembranar era deficitar.

Tratamentul bolilor ereditare de metabolism vizează:

1. Normalizarea proceselor metabolice prin intervenția directă asupra genei mutante sau asupra produsului ei:

a) Înlocuirea proteinei absente sau alterate prin:

— proteine care pot fi sintetizate (globulina antihefomofilică, insulina etc.);

— prin transplant de organ;

— introducerea în circulația individului afectat a unor enzime încorporate în microcapsule (catalază).

b) Derepresia genei, cu scopul de a activa transcripția și translația, inducînd formarea unei cantități crescute de enzimă:

— fenobarbital sodic (induce formarea glucuroniltransferazei hepatice);

— hormonii steroizi (triamcinolonul crește activitatea glucozo-6-fosfatazei hepatice).

c) Represia sau inhibiția genei patologice (tratamentul aciduriei orotice cu uridină).

d) Încercările de transformare a genei mutante sînt încă în stadiul experimental.

e) Sfatul genetic.

2. Normalizarea proceselor metabolice prin acțiuni dirijate pentru înlăturarea efectelor biochimice ale enzimei sau proteinei alterate:

a) Restricția substratului enzimei:

— dietă (fenilcetonurie, galactozemie, fructozemie);

— blocarea biosintezei substratului (folosirea Allopurinolului pentru blocarea xantinoxidazei în tratamentul uricemiei; administrarea calciului carbamidic pentru a bloca aldehidoxidaza în tratamentul oxalozei).

b) Înlocuirea produsului reacției metabolice catalizate de enzima deficitară:

— administrarea acidului nicotinic în boala Hartnup;

— dietă bogată în fosfați neutri în rahitismul hipofosfatic de origine tubulară renală.

c) Combinarea măsurilor de la punctele 2 a și 2 b (de exemplu: în homocistinurie este necesară reducerea ingestiei de metionină și suplimentarea dietei cu α -cisteină).

d) Creșterea vitezei de reacție prin administrarea coenzimei corespunzătoare (administrarea vitaminei B₁₂ în aciduria metilmalonice).

e) Alte mijloace (exemple: administrarea D-penicilaminei în boala Wilson și în cistinurie, a Clorotiazidei în diabetul insipid rezistent la vasopresină, sîngerarea în hemocromatoză etc.).

În cele ce urmează vor fi descrise cele mai frecvente boli ereditare ale metabolismului și ale transportului activ prin membrană. Tabelele cuprind informații și despre alte defecte înnăscute mai rare.

PATOLOGIA EREDITARĂ A METABOLISMULUI INTEREDIAR AL AMINOACIZILOR

Bolile grupate în acest capitol sînt descrise în tabelul Nutr. — Metab. VII. În text, este detaliată numai fenilcetonuria.

FENILCETONURIA

Fenilcetonuria (Folling, 1934) are o frecvență de 1/10 000—20 000 de nașteri (forma homozigotă, cu manifestări clinice) și de 1% din populație (forma heterozigotă, fără expresie clinică). Se transmite autozomal-recesiv. Defectul metabolic constă în absența fenilalaninhidrolazei hepatice.

Simptomatologie. În forma clasică semnele clinice devin evidente la vîrsta de 6 luni și constau în:

a) Întîrziere în dezvoltarea mintală, tremurături, convulsii, hipertonie și hiperkinezie musculară, modificări EEG [explicația patogenică: fenilalanina (FA) inhibă transportul aminoacizilor esențiali de-a lungul membranei celulei nervoase și tulbură sinteza serotoninei];

b) reducerea pigmentației pielii, părului și ochilor (inhibiția tirozinazei), eczeme.

Examene de laborator. Semnul biochimic constă în creșterea precoce a FA în sînge (peste 16,5 mg%) și urină (în prima săptămîină de viață) și a acidului fenilpiruvic în urină (în a treia săptămîină după naștere), evidențiată prin testul cu clorură ferică.

Tratamentul constă în dietă săracă în FA. Aceasta trebuie instituită precoce (în primele 2 luni de la naștere) și aplicată cel puțin în primii 4—5 ani de viață, pentru a preveni instalarea tulburărilor neurologice. Dieta trebuie suplimentată cu 250—500 mg L-fenilalanină/zi, care este necesară creșterii.

În varianta atipică (medie) a bolii toleranța la FA este crescută, iar semnele sînt mult atenuate.

PATOLOGIA EREDITARĂ A TRANSPORTULUI PRIN MEMBRANĂ

Descriem mai detaliat cistinuria, celelalte boli fiind menționate în tabelul Nutr. — Metab. VIII.

CISTINURIA

Cistinuria (Garrod, 1908) se caracterizează prin excreția excesivă în urină și intestin a cistinei și a aminoacizilor dibazici (lizina, arginina și ornitina). Se transmite autozomal-recesiv. Incidența formei homozigote este de 1/20 000 de nașteri.

Litiaza urinară cistică (1—2% din calculii urinari) este cea mai frecventă manifestare a bolii. Calculii de cistină apar numai în acest deficit genetic, cînd cistinuria ajunge la 0,4—3 g/zi (normal 40—80 mg).

Diagnosticul se pune prin determinarea compoziției calculilor, prezența cristalelor de cistină în sedimentul urinar acidifiat și înghețat și prin cromatografie urinară. Bolnavii sînt de obicei de statură mică (deficit de lizină). În intestin lizina și ornitina neabsorbite sînt decarboxilate în cadaverină și putrescînă, diamine care sînt parțial metabolizate în pirolidină și piperidină. Toți acești compuși se găsesc în exces în urină. Mult mai rar apare un sindrom de malabsorbție.

Tratamentul litiazei cistinică constă în: dietă săracă în metionină, alcalinizarea urinei, D-penicilamină (1—2 g/zi).

Tabelul VII

Patologia ereditară a metabolismului intermediar al aminoacizilor

Nr. crt.	Boala	Modul de transmitere	Frecvență	Defect metabolic	Tablou clinic	Tratament
1	2	3	4	5	6	7
1. Fenilcetonuria (1934)		Autozomal recesiv (AR)	<i>Aminoacizi aromatici</i> 1/10 000—1/20 000 de nașteri	Fenilalanin-hidroxilaza	Debut la 6 luni după naștere: semne neurologice și cutanate; în sânge (S) și urină (U): fenilalanină; în (U): acid fenilpiruvic	Dietă fără fenilalanină
2. Hipertirozinemia		AR	Forma homozigotă: rară Forma heterozigotă: 1/20—1/30 din femei	Oxidaza p-HPPA	Evoluție acută (debut precoce după naștere), cu insuficiență hepatică acută Evoluție cronică (copilul mare — sindrom Baber), cu ciroză hepatică și sindrom Fanconi S-U: tirozină și metionină	Dietă săracă în tirozină și fenilalanină
b) Tiroziluria (Tirozinemia neonatală) (1939, 1956)		AR	Frecvență la imaturi	Inhibiția parțială a oxidazei p-HPPA	Debut precoce după naștere Alterarea dezvoltării somatice și nervoase; S-U: tirozină	Dietă hipoproteică, vitamina C
c) Tirozinoza (1932) (Supertirozinemia) (1967)		AR	Foarte rară	Transaminaza tirozinei	Debut precoce după naștere: <i>Myasthenia gravis</i> , deficit mintal, anomalii congenitale; S: tirozină; U: p-HPPA	Dietă săracă în tirozină
3. Albinismul		AR	Rar	Tirozinaza	Tulburări oculare și cutanate; complicat cu carcinom de piele	—
4. Alcaptonuria (1859, 1902)		AR	1/200 000 de nașteri	Oxidaza acidului homogentizinic (AH)	Singurul semn pînă la 20 de ani: AH în U (pătează lenjeria) și în S; după 20 de ani: ocronoză și poliartroze Complicații după 50 de ani: boli cardiovasculare degenerative	Vitamina C
5. Metabolismul triptofanului		Dominant (D)	Foarte rară			Vitamina B ₆
a) Sindromul deficienței în vit. B ₆ (1954)				Chinureninază	Debut imediat după naștere: convulsii, alterarea dezvoltării somatice	
b) Hidroxichinureninuria (1964)				Chinureninaza	Evoluție între 1 și 10 ani: dezvoltare psihosomatică întârziată; stomatită; eritem perineal; U: acid xanturemic și 3-hidroxichinurenină	

(continuare tabelul VII)

1	2	3	4	5	6	7
6. Homocistinuria (1962)	AR	<i>Aminoacizi sulfurați</i> 1/20 000 de nașteri	Cistationin-sintetaza	Debut în copilărie: fenotip Marfan, deficit mintal, tromboembolii; S-U: metionină, homocistină	Dietă fără metionină, cu supliment de cistină Anticoagulante Vitamina B ₆	
7. Cistationinuria (1959)	AR		Cistationinaza	Debut în copilărie: întârziere mentală; S-U: cistationină	Vitamina B ₆	
8. Cistinoza Sindrom Lignac — de Toni-Fanconi (1924, 1936)	AR	1/40 000 de nașteri	?	Evoluție acută sau cronică: a) La copil: debut în primele luni de viață: astenie musculară și paralizii, fotofobie, rahitism, deficit de creștere, hiperparatiroidism secundar, glicozurie cu glicemie normală și cetoză; deces prin uremie între 4 și 10 ani; cristale de cistină în sedimentul urinar, corneea, conjunctive, măduva oaselor, ganglionii limfatici, leucocite circulante; cistinemie crescută b) La adult: acuze oculare (sindrom Cogan), dureri osoase, glicozurie, aminoacidurie	DMP D-penicilamină Vitamina D ₂ Transplant renal	
9. Deficitul în sulfitoxidază (1967)	AR	Foarte rar		Manifestări neurologice, ectopia cristalinului; U: sulfiți și sulfocisteină		
10. β-Mercaptolactat-cisteindisulfiduria	AR	Foarte rară		Întârziere mentală		
11. Hiperamoniemia tip I (1964)	AR	Rară	<i>Ciclul ureei</i> Carbamil-fosfat-sintetaza	Deces în primele luni de viață: vărsături, hepatomegalie, tulburări nervoase; S-U: hiperamoniemie și glutamină	Dietă hipoproteică	
12. Hiperamoniemia tip II (1962)	Dominant legat de sex	Rară	Ornitin-carbamil-transferaza	Întârziere mentală, hiperamoniemie; S-U: glutamină; letal la bărbați	Dietă hipoproteică	

(continuare tabelul VII)

1	2	3	4	5	6	7
13. Citrulinemia (1963)	AR	Rară		Acid arginin-succinic-sintetaza	Debut în copilărie: semne neurologice, hiperamonemie; U: citrulină	Idem
14. Aciduria argininsuccinică	AR	1/20 000 de nașteri		Argininsuccinaza	Debut în copilărie: înapoieră mintală, <i>trichorrhexis nodosum</i> ; S-U-LCR: acid argininsuccinic; S din cordonul ombilical: lipsa argininsuccinazei	Idem
15. Deficitul în arginază (1969)	AR	Rar		Arginaza	Semne neurologice; debut la copil; S: arginină; U: arginină, cistină, lizină	Idem
16. Deficitul în ornitincetoacid-transaminază hepatică (1968)	AR	Rar			Manifestări în copilărie; intoleranță proteică	Idem
17. Hipoglicemia indusă de leucină (1956)	AR	Aminoacizi cu catena ramificată 1/3 din hipoglicemiile copiilor			Debut după vârsta de 2 ani: deficit mintal	Dietă fără leucină
18. Boala cu urine cu miros de sirop de arțar (1954)	AR	1/300 000 de nașteri		Decarboxilazele α -cetoacizilor izocaproic, metilvaleric, izovaleric	Tulburări neurologice Forma severă: debut la câteva zile după naștere Forma medie: debut între 1 și 10 ani; S: leucină, izoleucină, valină, cetoacizii corespunzători; enzimele deficitare în leucocite și în culturile de fibroblaști din piele	Dietă fără leucină, izoleucină, valină Vitamina B ₁
19. Aciduria metilmalonice (1967)	AR	Rară		a) 5'-Dezoxiadenozil-cobalamin-sintetaza b) Metilmalonil-coenzima A-mutaza	Debut în copilărie Dezvoltare defectuoasă; acidoză	Vitamina B ₁₂ Dietă săracă în izoleucină, valină, metionină
20. Aciduria β -hidroxizovalerică (1972)	AR	Rară		β -Metilcrotonil-coenzima A-carboxilaza	Debut în copilărie: tulburări neurologice; mirosul urinei asemănător cu cel al urinei de pisică; S: leucina crescută	Dietă săracă în leucină

1	2	3	4	5	6	7
21. Acidemia izovalerică (1966)	AR	Rară	Izovaleril-coenzima A-oxidaza	Tulburări neurologice la copiii mici, care emană un foetor urît („de picioare transpirate”); S: acid izovaleric	Idem	
22. Acidemia propionică	AR	Foarte rară	Propionil-coenzima A-carboxilaza	Debut în copilărie: tulburări nervoase și acidoză	Dietă săracă în proteine	
23. Hipervalinemia, leucinemia și izoleucinemia (1962, 1969, 1970)	AR	Foarte rară	Transaminazele valinei, leucinei și izoleucinei	Debut în primele luni de viață: hipotrofie, tulburări nervoase	Dietă săracă în cei trei aminoacizi	
24. Hiperlizinemia	AR?	Rară	Metabolismul lizinei Lizin-NAD-oxidoreductază (lizin- α -cetoglutarat-reductază)	Manifestări la copil: întârziere mentală, anomalii anatomice, comă periodică; S: amoniac, lizină; U: lizină, arginină	Dietă fără lizină	
25. Saccharopinuria	AR?	Rară	Enzimă care degradează saccharopina	Debut în copilărie: întârziere mentală, nanism; S-U: citrulină, lizină, saccharopină	Idem	
26. Acidemia pipecolică			Pipecolatoxidaza	Manifestări în copilărie: neurologice (demielinizare), hepatomegalie; S-U: acid pipecolic	Idem	
27. Histidinemia (1961)	AR	Rară	Metabolismul histidinei Histidaza hepatică	Debut la copiii mici: înapoiere mentală; S: histidină, alanină; U: histidină, alanină, acid imidazolpiruvic	Dietă fără histidină	
28. Deficitul în formimintransfera (1963)	AR	Rară	Formimintransferaza	Afectează sugarii: dezvoltare defectuoasă, anemie megaloblastică cu hipersideremie; S: acid folic; U: acid formimin-glutamic	Idem	
29. Hidroxiprolinemia (1962)	AR	Rară	Metabolismul iminoacizilor Hidroxi-prolinoxidaza	Debut la copil: deficit mental; prognostic benign		

(continuare tabelul VII)

1	2	3	4	5	6	7
30. Glicilprolinuria (1963)	AR	Rară	Eroare în sinteza collagenului	Se asociază cu rahitism și osteogeneză imperfectă		
31. Hiperprolinemia — Tip I (1962)	AR	Rar	α -Prolin-oxidaza	Manifestări în copilărie: deficit mintal, surditate, nefropatie; S: hiperprolinemie; U: prolină, hidroxiprolină; glicină Deficit mintal, convulsii; U: ac. δ_1 , pirolin-5-carboxilic		
— Tip II (1966)	AR	Rar	Dehidrogenaza ac. δ_1 -pirolin-5-carboxilic			
			<i>Alte amino-acidurii</i>			
32. Hiperglicinemie (1961) Tip I: cu cetoză	AR	Rar	Propionil-coenzima A-carboxilaza	Debut la nou-născut: vărsături, comă, neutropenie; U-S: glicină; întârziere mentală, convulsii	Restricție proteică	
Tip II: fără cetoză	AR	Rar	Decarboxilaza glicinei		Idem	
33. Hiperglicinuriile (vezi „Glicinuriile renale“)						
34. Hiperbetaalanemia (1966)		Rară	β -Alanin-transaminaza	Manifestări în copilărie: somnolență, convulsii, întârziere mentală, acidoză metabolică; U: alanină, taurină, acid β -aminoizobutiric; în creier: acid γ -aminobutiric	Vitamina B ₆	
35. Etanolaminuria		Foarte rară	?	Adenocarcinom hepatic		
36. Carnozinemie (1967)	AR	Rară	Carnozinaza	Debut la sugar: deficit mintal, convulsii		
37. Sarcozinemia (1966)	AR	Rară	Oxidaza sarcozinei	Nu are manifestări clinice caracteristice; S-U: sarcozină, etanolamină		

Patologia ereditară a transportului prin membrană

Nr. crt.	Boala	Mod de transmitere	Frecvență	Defect de transport	Tablou clinic	Tratament
1	2	3	4	5	6	7
1. Cistinuria (1908)	AR		Transportul aminoacizilor 1/20 000 de nașteri	Aminoacizi dibazici (lizină, arginină, ornitină) + cistină	Manifestări în copilărie: litiază urinară, statură mică, malabsorbție; U-intestin (I): cistină, lizină, arginină, ornitină; U: piroolidină, piperidină; I: cadaverină, putrescină	Tratamentul litiazei: dietă săracă în metionină, alcalinizarea urinei, D-penicilamină
2. Boala Hartnup (1956)	AR		Foarte rară	α -Aminoacizi mono-amino-monocarboxilici	Manifestări în copilărie: erupție pelagroidă, ataxie cerebeloasă, tulburări psihice; U-I: α -aminoacizi monoamino-monocarboxilici, indican	Dietă hipoproteică, clisme, Nегamicin, alcalinizarea intestinului
3. Iminoglicinuria familială (sindromul Joseph) (1967)	AR		Rară	Aminoacizi neutri: prolină, hidroxiprolină, glicină	La sugari, sindromul biochimic este prezent și nu dă tulburări clinice. La copil și adult este benign: convulsii; U-I: aminoacizi neutri	
4. Glicinuriile						
a) Tip de Vries	AR		Rar	Iminoacizi și glicină	Glicinurie	
b) Tip Devit	AR		Rar	Glicină	Glicinurie, fosfaturie, rahitism	
c) Tip Scriver	AR		Rar	Glicină	Glicinurie, fosfaturie, glicozurie, rahitism	
d) Tip Kaiser	Dominant		Rar	Glicină	Glicinurie, glicozurie, fără semne clinice	
În aceste glicinurii nu s-au descris tulburări ale absorbției intestinale						
5. Sindromul Fanconi						
a) Idiopatic — Tipul infantil	AR sau D			Tulburarea reabsorbției la nivelul tubului proximal	Debut la 6—8 luni: malnutriție, nanism, rahitism, deshidratare, febră, hepatomegalie, acidoză hiper-	Corectarea tulburărilor metabolice secundare

Prof. Bruckner vol. II — Medicina internă

1	2	3	4	5	6	7
— Tipul adult					cloremică; biopsie renală: deformarea „în gît de lebădă” a porțiunii juxtaglomerulare a tubului proximal	defectului tubular
b) Cistinoza (vezi tabelul Nutr.-Metab. VII—8)					Manifestări între 20 și 30 de ani: dureri osoase, osteomalacie, fracturi spontane, glicozurie, aminoacidurie	
c) Tirozinemia (vezi tabelul Nutr.-Metab. VII—2)					Debut după naștere: tulburări oculare, întârziere a dezvoltării somatice și psihice, nefropatie (tubi dilatați, atrofie tubulară, scleroză glomerulară)	
d) Distrofia oculo-cerebro-renală (sindromul Löwe) (1952)	AR	Foarte rară			Evoluție pînă la 30 de ani: degenerescența ganglionilor bazali, ciroză hepatică, inel cornean Kayser-Fleischer	Penicilamină și sulfură de potasiu
e) Degenerescența hepatolenticulară (boala Wilson) (1912)	AR	1/4 000 000 de nașteri	Tulburarea reabsorbției tubulare și deficit de ceruloplasmină			
6. Glicozuria renală (vezi „Diabetul renal”)	AD	Transportul glucidelor 0,1% din glicozurii		Glucoză	Glicozurie familială independentă de dietă: evoluție benignă; normoglicemie, testul de hiperglicemie provocată normal; se asociază cu: sindrom Fanconi și glicoglicinurie tip Kayser	Nu necesită tratament
7. Glicozuria asociată cu malabsorbția jejunală a glucozei și galactozei	AR	Rară			Debut imediat după naștere deficit de creștere, diaree; U: nu se elimină galactoză	Dietă numai cu fructoză
8. Acidoza tubulară renală (vezi „Bolile renale”)	D cu pene-tranță incom-pletă	Transportul ionilor de hidrogen			a) Forma infantilă se manifestă în primii 2 ani și este reversibilă b) Forma adultă apare în adolescență, manifestîndu-se cu acidoză hipocloremică, pierdere urinară de sodiu și potasiu (astenie, crize de paralizie perio-dice), calciu (ne-	Soluții alcaline, potasiu și/sau calciu Vitamina D

(continuare tabelul VIII)

1	2	3	4	5	6	7
					frocalcinoză, li- tiază, pielonefrită, insuficiență rena- lă cronică, rahi- tism); se asociază cu: glicozurie, ga- lactozemie, cisti- noză, boala Wil- son, sindromul Löwe, intoleranța ereditară la fruc- toză	
9. Rahitismul re- zistent la vita- mina D ₂	D legat de sex	Transportul fosfatului		Debut între 6 și 18 luni: S: fosfor scăzut; calciu normal sau scă- zut, clearance-ul fos- fatului crescut; U: fosfor normal; I: cal- ciu și fosfor crescute	Calciferol (150 000— 1 500 000 u)	
10. Pseudohipo- paratiroidismul ereditar	Legat de sex			Semne de hipopara- tiroidism: tubii nu răspund la parathor- mon; calcifierea gan- glionilor bazali, cal- cifieri subcutanate, discondroplazie, tul- burări mintale, cata- ractă ireversibilă	Vitamina D ₂ (50 000— 300 000 u + Ca)	
11. Tulburări ale reabsorbției fosfatului asociate cu: sindrom Fanconi, sindrom Löwe, acidoză tubulară renală						

PATOLOGIA EREDITARĂ A METABOLIS- MULUI INTEREDIAR AL GLUCIDELOR

Aceste vicii metabolice ereditare sînt exprimate clinic prin: galactozemie, hiperoxalurie primară (descrise în text), fructozurie esențială, fructozemie, pentozurie esențială (tabelul Nutr. — Metab. IX) și glicogenoze (detaliat, de asemenea în text).

GALACTOZEMIA

Galactozemia se transmite recesiv. Defectul genetic în galactozemia clasică constă în absența galactozo-1-fosfaturidiltransferazei (G₁PUT) și are o frecvență de 1/100 000 de nașteri. Mai rar enzima deficitară este galac-

tokinaza (1965), frecvența acestui deficit fiind de 1/500 000. Ambele defecte împiedică transformarea galactozei în glucoză, ducînd la acumularea în țesuturi (ficat, cristalin, hematii) a unor produse intermediare: galactozo-fosfatul, galactoză și galactiolul (derivat nefosforilat al galactozei) — în galactozemia clasică — și galactoză și galactionul — în deficitul de galactokinază. Galactozo-1-fosfatul inhibă fosfoglucomutaza hepatică, iar galactiolul determină, prin hiperhidratarea cristalinului și spolierea acestuia în NADTH necesar menținerii grupelor tiol în stare redusă, precipitarea proteinelor din cristalin, cu cataractă secundară. Mecanismul prin care aceste

tulburări biochimice duc la ciroză hepatică și modificări în sistemul nervos central nu este stabilit.

Simptomatologie. Boala se manifestă imediat după naștere, când sugarul primește galactoză sub forma lactozei din lapte: vărsături, diaree, icter, hepato-splenomegalie, cataractă, convulsii și întârziere mintală. Galactozemia crește, iar în urină se găsesc corpi reductori cu testul oxidazei glucozei negativ, aminoacizi și, uneori, proteine. Diagnosticul se confirmă prin absența G₁PUT în hematii.

Tratamentul constă în excluderea galactozei din dietă. În aceste condiții, toate simptomele — cu excepția tulburărilor mintale — se pot ameliora.

HIPEROXALURIA PRIMARĂ

Se caracterizează, biochimic, printr-o excreție excesivă de acid oxalic (normal: sub 60 mg/1,73 m²/24 de ore),

iar clinic, prin litiază urinară și oxaloză (depunere de oxalat de calciu în țesuturi). La copil, boala duce la moarte prin uremie, iar la adult se manifestă benign cu calculoză oxalică recurentă. Hiperoxaluria primară este un termen care cuprinde două boli genetice distincte ale metabolismului glioxilatului, care se transmit autotomal-recesiv:

În *tipul I* (aciduria glicelică) lipsește enzima care catalizează sinteza acidului α -hidroxi- β -cetoadipic (α -cetoglutaratglioxilatcarbolilaza). În urină se elimină acid oxalic și glicolat.

În *tipul II* (aciduria α -glicerică) defectul enzimatic este la nivelul D-gliceridehidrogenazei — enzimă care catalizează reducerea acidului hidroxi-piruvic pe calea catabolică a serinei. În urină se elimină acizii oxalic și α -glicerici.

Aceste boli sînt descrise împreună, deoarece au niveluri urinare asemănătoare de oxalat și aceleași manifestări

Tabelul Nutr.—Metab. IX

Alte tulburări ale metabolismului intermediar al glucidelor

Nr. crt.	Boala	Mod de transmitere	Frecvență	Defect metabolic	Tablou clinic	Tratament
1.	Fructozuria esențială	AR	Rară	Fructokinaza hepatică	Fructozemie și fructozurie crescute după administrarea de fructoză	
2.	Fructozemia (intoleranță ereditară la fructoză)	AR	Rară	Fructozo-1-fosfat-al-dolaza	Vărsături, hepatomegalie, insuficiență hepatică, acidoză tubulară renală, hipoglicemie, aminoacidurie, proteinurie; activitatea F ₁ -P-aldolazei absentă în materialul recoltat prin puncție-biopsie hepatică sau intestinală	Dietă fără fructoză
3.	Pentozuria esențială	AR	Rară — numai la populația evreiască	Eroare a metabolismului acidului gli-curonic	Nu are efecte patologice	α -Xiluloză (1—4 g/zi)

clinice. Acizii glicolic și α -glicerice nu sînt toxici. Hipovitaminoza B₆ dă manifestări primare asemănătoare datorită inhibiției transaminării glioxilatului în glicină.

Tratamentul constă în: vitamina B₆ (pentru tipul I), inhibitori ai sintezei oxalatului (carbimid de calciu), aport în exces de fosfor și oxid de magneziu.

TULBURĂRI ÎN SINTEZA ȘI CATABOLISMUL GLICOGENULUI

Acestea dau naștere unor boli care au fost sistematizate, în 1952, de către G. T. Cori.

Tipul I: glicogenoza hepatorenală (von Gierke, 1929) se datorește diminuării (sub 10%) sau lipsei glucozo-6-fosfatazei hepatice. Mobilizarea glicogenului este blocată și el se acumulează în ficat și tubul proximal renal. Structura glicogenului este normală. Defectul se transmite recesiv.

Simptomatologie. Semnele bolii apar în primul an de viață: paloare, hepatomegalie, rinichi mari, crize de hipoglicemie, hiperlipidemie, hiperlactacidemie, cetonemie și cetonurie, hiperuricemie. Administrarea de glicogen, epinefrină, galactoză sau fructoză nu cresc glicemia. Tulburările metabolice tind să se atenueze după vîrsta de 5 ani. De aceea, tratamentul vizează corectarea hipoglicemiei (injecții cu glucoză la 3—4 ore, inhibitori ai insulinei — Diazoxid), a acidozei și hiperuricemiei (Probenecid, Allopurinol).

Tipul II: glicogenoza generalizată (boala Pompe). Ca urmare a lipsei maltazei (α -1-4-glucozidaza), glicogenul de structură normală se depune în toate celulele organismului.

Simptomatologie. Semnele apar în primele două luni de viață: hipotonie musculară, hipertrofie linguală, aspect cretîinoid, cardiomegalie, hepatomegalie, tulburări neurologice; glicemia și lipemia sînt normale. Glucagonul,

epinefrina, galactoză și fructoză produc hiperglicemie.

Moartea se produce pînă la vîrsta de 1 an prin insuficiență cardiacă sau infecții respiratorii. Transmiterea este de tip autozomal recesiv.

Tratamentul este inefficient.

Tipul III: dextrinoza limitată (boala Forbes) are un prognostic mai bun: boala apare în prima copilărie, dar unii bolnavi supraviețuiesc pînă la 50 de ani. Deficitară este enzima debranșantă, amilo-1-6-glucozidaza. În ficat, inimă, mușchi și leucocite se acumulează glicogen cu structură anormală (cu ramuri scurte numeroase).

Simptomatologie. Tabloul clinic se aseamănă cu acela din tipul I.

Diagnosticul diferențial se face prin perfuzia cu galactoză, care produce hiperglicemie în tipul III.

Tratamentul constă în dietă hipoproteică, săracă în lipide, mese frecvente. Sînt contraindicate eforturile fizice și medicația care deprimă miocardul.

Tipul IV: amilopectinoza (boala Andersen) este foarte rară. Glicogenul anormal, cu ramuri lungi, se acumulează în ficat, splină, ganglionii limfatici. Lipsește enzima branșantă amilo-1,4:1,6 transglucozidaza.

Simptomatologie. Tabloul clinic este dominat de ciroza hepatică. Copiii trăiesc 1,5—4 ani.

Tipul V: lipsa fosforilazei musculare (boala McArdle-Schmid-Pearson). În această boală crește cantitatea de glicogen de structură normală din mușchii striati și cord.

Simptomatologie. Suferința apare din copilărie și se extinde pe mai multe decade, manifestîndu-se numai la efort prin: oboseală, crampe musculare și mioglobinurie. Tardiv, apar atrofii musculare. Acidul lactic nu crește în sîngele venos după efort.

Tipul VI: lipsa fosforilazei hepatice (boala Hers) se transmite autozomal-recesiv.

Simptomatologie. Se manifestă cu hepatomegalie și crize de hipoglicemie. Glicogenul care se acumulează în ficat are o structură normală.

Diagnosticul diferențial se face cu tipul I prin lipsa hiperlipemiei, a acidozei, printr-un răspuns normal la perfuzia de galactoză și lipsa fosforilazei din leucocite. Se recomandă mese dese și regim hiperproteic.

PATOLOGIA EREDITARĂ A METABOLISMULUI INTEREDIAR AL LIPIDELOR

Bolile descrise în acest capitol se încadrează în noțiunea largă de dislipidoze (lipidoze). Ele se caracterizează prin modificarea concentrației lipidelor din țesuturi și din lichidul extracelular. Ele cuprind: *dislipoproteinemii* și *teaurismozele lipidice*.

DISLIPOPROTEINEMIILE

Hiperlipoproteinemii.

Diagnosticul unei hiperlipoproteinemii presupune două etape:

— Definirea *pattern*-ului exact al hiperlipoproteinemiei prin: dozarea colesterolului și trigliceridelor serice și determinarea celor 5 clase (fenotipuri) de hiperlipoproteinemie prin electroforeză sau ultracentrifugare, conform clasificării acceptate de O.M.S., propusă de Fredrickson, Levy și Lees.

— Separarea formelor primare (moștenite, familiale) de formele secundare (dobândite) prin: anamneză (antecedente familiale, obiceiuri dietetice), examen fizic (xantoame) și examen de laborator (toleranță la glucide, răspuns la dietă controlată, măsurarea activității lipolitice postheparinice a plasmei — PHLA).

Un anumit fenotip poate fi determinat genetic, alimentar sau de o altă afecțiune. Fiecare dintre cele 5 fenotipuri poate avea o bază genetică, în special tipurile I, II, III. Chiar în cazul fenotipurilor secundare, *pattern*-ul particular este determinat de o predispoziție genetică (vezi „Ateroscleroza”).

Hipolipoproteinemii.

a) Deficitul în β -lipoproteine poate fi parțial (transmitere dominantă) sau total (sindromul Bassen-Kornzweig, cu transmitere recesivă). Ambele tipuri debutează după vîrsta de 1 an: malabsorbția trigliceridelor, ataxie (demielinizarea tractului spino-cerebelos), scotoame (degenerescență pigmentară a retinei), acanthocitoză, hipocolesterolemie, diminuarea sau absența lipoproteinelor cu densitate redusă și foarte redusă (LDL și VLDL) și a chilomicronilor. Moartea se produce la o vîrstă relativ tînră, prin aritmii.

b) Deficitul în α -lipoproteine (boala Tangier) dă manifestări clinice la homozigoți, prin depunerea esterilor de colesterol în țesutul reticuloendotelial (HDL contribuie la transportul colesterolului). Încă din copilărie apar: adeno-hepato-splenomegalie, infiltrația amigdalelor și a mucoasei faringiene și rectale, care capătă o colorație particulară (portocalie), hipocolesterolemie, prezența celulelor „spumoase” în țesutul reticuloendotelial.

La adulți se găsesc: infiltrația corneei, hipsplenism, papule tegumentare și neuropatie periferică.

c) Lipsa enzimei lecitin-colesterol-aciltransferazei (LCAT) plasmatică a fost descrisă în Norvegia la indivizii care prezentau: anemie, proteinurie, *arcus senilis*, lipoproteine cu densitate mare (HDL) scăzute sau absente, colesterol și trigliceride plasmatic normale, ester de colesterol sub 10% din colesterolemia totală, celule „spumoase” în măduva oaselor și în glomerulii renali, creșterea conținutului hematiilor în colesterol și lecitină.

TEZAUISMOZELE LIPIDICE

Sfingolipidozele reprezintă un grup de boli ereditare care se caracterizează prin depunerea în țesuturi a derivaților de ceramidă (acil-sfingozină). Acești derivați diferă prin radicalul legat la nucleul de ceramidă.

Fenomenul se produce datorită lipsei activității unor enzime specifice.

a) **Glucozilceramidozele.** *Gangliosidoza (idiozia familială amaurotică)* se caracterizează printr-o tulburare a metabolismului gangliozidelor (constituentul lipidic major al materiei cenușii), care se depun în țesuturi. Clinic, se manifestă cu demență și orbire. S-au izolat, în funcție de enzima deficitară și felul gangliozidului depus, trei forme:

— În G_{M_1} — gangliosidoză (gangliosidoza generalizată sau pseudoboala Hurler) sînt afectate creierul și viscerele. Enzima deficitară este β -galactozidaza;

— G_{M_2} — gangliosidoza afectează numai sistemul nervos central (boala Tay-Sachs). Enzima deficitară este β -acetil-hexozoaminidaza.

— G_{M_3} — gangliosidoza.

Glucozilcerebrozidozele (boala Gaucher) se manifestă prin acumularea glucocerebrozidelor (ceramid-glucose) în celulele sistemului reticuloendotelial, producînd: hepatosplenomegalie. La copii se adaugă tulburări neurologice grave, iar la adult, leziuni osoase și pigmentarea pielii. Enzima deficitară este glicocerebrozidaza (vezi „Bolile de ficat“).

Glucozilceramidtrihexozidozele (boala Fabry) sînt boli ereditare legate de sex. Manifestările patologice se produc prin acumularea unui glicolipid (ceramid-glucoză-galactoză-galactoză) în vase și nervi. Enzima deficitară este ceramiltrihexozidaza.

b) **Galactozilceramidozele.** *Galactozil-sulfatidoza (leucodistrofia metacromatică)* se manifestă la copii prin acumularea unui cerebrozid-sulfat (ceramid-galactozo- SO_3H) în creier și rinichi. Această substanță se elimină prin bilă (fibroză veziculară) și în urină. Enzima deficitară: arilsulfataza A.

Fosforilceramidozele. În aceste boli lipsește sfingomielinaza. Se acumulează sfingomielină și colesterol în viscere și creier (forma clasică a copilului, boala Niemann-Pick) sau numai în viscere (la copiii mai mari).

Alte tezaurismoze lipidice. a) **Lipsa oxidazei acidului fitanic (boala Refsum)** apare la copii și adulții tineri din Peninsula Scandinavică. Se caracterizează prin: anemie, ataxie, retinită pigmentară, piele uscată, ihtioză și de formarea scheletului.

b) **Xantomatoza familială cu calci-
fierea suprarenalelor și hepato-splenomegalie** (boala Welman) se manifestă prin lipsa lipazei lizozomiale. În celule se acumulează colesterol și trigliceride. Decesul survine în primii ani de viață.

PATOLOGIA EREDITARĂ A METABOLISMULUI PURINELOR

GUTA PRIMARĂ A ADULTULUI (Vezi capitolul respectiv)

GUTA PRIMARĂ A COPILULUI (GUTA JUVENILĂ)

Se întâlnește în boala von Giercke și în sindromul Lesch-Nyhan (1964). În primul caz se asociază cu un defect în metabolismul glicogenului (vezi „glicogenoza hepato-renală“) și se transmite autozomal-recesiv. În cel de-al doilea există un deficit sau absența hipoxantin-guanin-fosforiboziltransferazei (HG-PRT), care se transmite legat de sex și duce la o hiperproducție de acid uric și hiperuricemie. Fenomenele clinice sînt aparente la băieți. Copiii sînt normali la naștere. În lunile următoare apar: întârziere mintală, tulburări coreoatetozice și de tip spastic, automutilări orale și ale extremităților, calculoză urică, nefropatie guttoasă, anemie megaloblastică. De obicei, decesul se produce în uremie. Puțini bolnavi supraviețuiesc pînă la vîrsta adultă. Terapia nu influențează evoluția bolii.

XANTINURIA

Xantinuria se produce datorită lipsei xantinoxidazei, defect care se transmite autozomal-recesiv. Sînt descrise 9 cazuri pînă în prezent care aveau: hipouricemie $> 1 \text{ mg}\%$, calculi xantini, crampe musculare la efort, cristale de xantină și hipoxantină în celulele musculare.

ACIDURIA OROTICĂ

În aciduria orotică însoțită de anemie megaloblastică severă există un

defect înăscut la nivelul reacției: acid-orotic $\rightarrow$ acid orotidilic.

MUCOPOLIZAHARIDOZELE EREDITARE

Mucopolizaharidozele ereditare sînt descrise în tabelul Nutr. — Metab. X.

Alte boli metabolice ereditare (hemocromatoza, porfirinuriile, patologia metabolică a globulului roșu) fac obiectul altor capitole de patologie internă.

Tabelul Nutr. — Metab. X

Mucopolizaharidozele (MPZ) ereditare

Nr. crt.	Boala	Mod de transmitere	Frecvență	Defect metabolic	Tablou clinic
1	MPZ I (sindrom Hurler)	AR	1/40 000 de nașteri	Condroitinsulfat B Heparitinsulfat (se acumulează intracelular și se elimină în urină)	Copiii trăiesc pînă la 10 ani: hepato-splenomegalie, deformări scheletice, insuficiență cardiacă, hipertensiune pulmonară, opacifierea corneei, întârziere mintală, celule „clare” în ficat
2	MPZ II (Hunter)	R legat de sex	1/200 000 de nașteri	Idem	Tablou clinic asemănător cu MPZ I, dar mai atenuat; supraviețuire pînă la 60 de ani
3	MPZ III (Sanfilippo)	AR	1/10 000—1/200 000 de nașteri	Heparitinsulfat	Debut la 5 ani: tulburări nervoase grave
4	MPZ IV (sindrom Morquio, condro-osteodistrofie)	AR	1/40 000	Keratosulfat	Debut la 2 ani: deformări scheletice, opacifierea corneei, insuficiență aortică, diminuarea intelectului
5	MPZ V (Scheie, variantă rară a sindromului Hurler)	AR	Rară	Condroitinsulfat B	Opacifierea corneei, reducerea mobilității articulare, insuficiență aortică, afectare intelectuală ușoară
6	MPZ VI (Maroteau-Lamy)	Variantă rară a sindromului Hurler		Condroitinsulfat B	Opacifiere precoce a cristalinului, anomalii scheletice; nu afectează intelectul

(continuare tabelul Nutr. — Metab. X)

1	2	3	4	5	6
7	MPZ VII (boala cu incluzii celulare, lipomucopolizaharidoza)	Variantă rară a MPZ I		Acumulare intracelulară de lipide și MPZ	
8	Boala Farber (lipogranulomatoza diseminată)	Rară		Mucopolizaharide acide ca în MPZ I	Manifestări din copilărie: disfonie, noduli periarticulari; histologie: acumulări intracelulare de lipide și MPZ, anomalii neuronale, proliferări histiocitare

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Duncan, G.** — Bolile metabolismului, Editura medicală, București, 1966.
Gonțea, I. — Bazele alimentației, Editura medicală, București, 1963.
Goth, E. — Pathophysiologie und Klinik der Fettsucht, Acad. Kiadó, Budapesta, 1969.
Haller, H. și colab. — Lipidstoffwechselstörungen, Gustav Fischer, Jena, 1975.

- Mincu, I.** — Diabetul zaharat, Editura medicală, București, 1977.
Mincu, I. — Tratat de dietetică, Editura medicală, București, 1974.
Redetzky, H. — Diabetes mellitus, Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1967.
Stanburg, J. B., Wyngaarden J. B., Fredrickson S. S. — The Metabolic Basis of Inherited Diseases, McGraw Hill Book Co., New York, 1966.

ANEMIE

BOLILE SÎNGELUI ȘI ALE ORGANELOR HEMATPOIETICE

ANEMIILE

Anemiile sînt caracterizate prin scăderea sub valorile normale a hemoglobinei, eritrocitelor și hematocritului pe unitatea de volum de sînge. Tulburarea cea mai importantă este scăderea hemoglobinei în sîngele circulant și deci scăderea capacității acestuia de a transporta oxigenul spre organe și țesuturi, care generează cele mai multe simptome și semne ale anemiilor. Întîlnite cu o mare frecvență, ele reprezintă uneori boli de sine stătătoare, altele sînt manifestări secundare ale altor boli.

Numărul și varietatea mare a anemiilor au determinat multiple încercări de clasificare, avînd la bază criterii diferite.

Clasificarea după *criteriul morfologic* distinge:

— Anemii normocitare, cu diametrul hematiei în medie $7,5 \mu$ și volumul $82 - 92 \mu^3$.

— Anemii microcitare, cu diametrul hematiei sub 6μ și volumul sub $80 \mu^3$.

— Anemii macrocitare, cu diametrul hematiei peste 9μ și volumul peste $100 \mu^3$.

— Anemii megalocitare, cu diametrul hematiei peste 12μ și volumul peste $140 \mu^3$.

Clasificarea care folosește drept *criteriu încărcarea cu hemoglobină a hematilor* grupează anemiile în:

— Anemii normocrome, cu HbE (Hb medie eritocitară) între 27 și 33 pg (picograme).

— Anemii hipocrome, cu HbE sub 29 pg.

— Anemii hiperchrome, cu HbE peste 34 pg.

O altă clasificare împarte anemiile în funcție de *activitatea de regenerare a eritropoiezei* medulare în:

— Anemii normoregenerative, cu producție normală de eritrocite.

— Anemii hipo- sau aregenerative, cu producție insuficientă de eritrocite.

— Anemii hiperregenerative, cu producție de eritrocite crescută.

Deși nici una dintre clasificările amintite nu este satisfăcătoare și nu a fost acceptată ca exclusivă, criteriile care stau la baza lor sînt folosite curent pentru a caracteriza o anemie.

Anemia Biermer este, de exemplu, o anemie macro-megalocitară hiperchromă regenerativă, iar anemiile post-hemoragice cronice sînt în general microcitare, hipocrome, regenerative.

Mai acceptabilă este *clasificarea patogenică a anemiilor* (tabelul S.H.I), în raport cu mecanismul lor de producere. Ele pot să rezulte fie dintr-o pierdere acută sau cronică de sânge, fie printr-o distrugere (hemoliză) exagerată a hematiilor — care nu poate fi compensată de eritropoieză —, fie printr-o producere insuficientă — cantitativă sau calitativă — de hematii.

Tabelul S.H.I

Clasificarea patogenică a anemiilor

- I. Pierderi de sânge: Anemii posthemoragice:
 - acute
 - cronice
- II. Producție insuficientă de hemoglobină și hematii
 1. Deficit de sinteză a hemoglobinei:
 - anemii feriprive
 - anemii carentiale alimentare
 - anemii sideroacrestice
 2. Deficit al eritropoiezei: Deficit de producere a hematiilor:
 - hipoplazie medulară: — de cauză exogenă
 - de cauză endogenă
 - metaplazie sau neoplazie medulară
 3. Deficit de maturare a hematiilor:
 - anemia Biermer
 - anemii parabiermeriene, în:
 - botriocefaloză
 - graviditate
 - rezecție gastrică
 - sprue, celiachie, malabsorbție etc.
- III. Hemoliză crescută
 1. Anemii hemolitice corpusculare:
 - microsferocitoză congenitală
 - anemii hemolitice enzimopenice
 - anemii eliptocitare
 - hemoglobinuria paroxistică nocturnă
 - hemoglobinoze:
 - talasemii
 - anemia drepanocitară
 - hemoglobinozele C, E, Zürich etc.

2. Anemii hemolitice extra-corporulare serogene:

a) Anemii cu autoanticorpi:

- anemia cu aglutinine la cald
 - ↗ acută
 - ↘ cronică
- anemia cu aglutinine la rece
 - ↗ acută
 - ↘ cronică
- anemia cu anticorpi bitermici (hemoglobinuria paroxistică)

b) Anemii cu izoanticorpi:

- boala hemolitică perinatală
- anemii prin accidente de incompatibilitate transfuzională

c) Anemii hemolitice toxice:

- prin toxice chimice exogene
- prin toxice endogene

Simptomatologie generală. În cadrul tabloului clinic al anemiilor se disting două categorii de semne și simptome. Unele, rezultând din scăderea hemoglobinei circulante — care constituie tulburarea centrală în orice anemie — sînt comune oricărei anemii; altele sînt proprii fiecărui tip de anemie (semnele de hemoliză în anemiile hemolitice, semnele de sideropenie în anemiile feriprive etc.).

Simptomele de anemie sînt numeroase și variază în intensitate cu gradul și viteza de instalare a anemiei și cu posibilitățile de adaptare ale organismului. Simptomele de hipoxie tisulară apar evidente de timpuriu cînd anemia se produce rapid și pot fi discrete într-o anemie, chiar mai importantă, care s-a constituit în timp, lent. De regulă, chiar și cele mai grave anemii, dacă nu se produc brusc, sînt bine suportate, astfel încît permit o precizare etiologică și instaurarea unei terapii cauzale.

Simptomele comune ale anemiilor sînt:

Paloarea tegumentelor și a mucoaselor: colorația pielii este dependentă și de alți factori, în afara anemiei, ca: grosimea epidermei, cantitatea de lichid din spațiile interstițiale (edem), gradul de deschidere a vaselor periferice (vasoconstricție), astfel încât unele persoane pot să fie palide, fără a fi anemice. Mai semnificativă este paloarea conjunctivelor și a mucoasei bucofaringiene. Indicații utile dă și aspectul patului unghiilor, al palmelor și, mai ales, al liniilor palmare, care își pierd colorația și devin palide (de obicei când hemoglobina este scăzută sub jumătate din valoarea ei).

Paloarea are nuanțe diferite, caracteristice pentru unele anemii: galbenă ca paiul în anemia Biermer, ca ceara în anemiile posthemoragice acute, verzuie în cloroză, paloare cu icter în anemiile hemolitice.

Tulburări cardiocirculatorii și respiratorii: pal-pitații, tahicardie, dispnee de efort, sufluri cardiace slabe, mai frecvent sistolice, și sufluri vasculare (în special la venele jugulare), dureri anginoase, inimă mărită, uneori modificări tranzitorii electrocardiografice asemănătoare celor produse de digitală (subdenivelarea segmentului *ST* sau inversarea undei *T*), hipotensiune arterială. În formele grave de anemii, apar uneori, datorită hipoxiei miocardice prelungite, semne de insuficiență cardiacă: mărirea inimii, stază pulmonară și hepatică, edeme.

Când pierderea de sânge se constituie rapid, pe primul plan apar tahicardia, dispneea cu polipnee și hipotensiunea arterială, care, în anemiile grave evoluează spre starea de șoc (șocul hemoragic).

Tulburări psihoneurologice și generale: astenie, fatigabilitate, amețeli, cefalee, insomnie, scăderea capacității de concentrare și a atenției, depresiune sau agi-

tație, parestezii, vîjîituri în urechi, tendință la lipotimii. În unele cazuri, ele realizează un adevărat sindrom neuro- sau psiho-anemic.

Tulburări hormonale: dismenoree, meno- și metroragii, scăderea libidoului, semne de hipotirodism moderat.

Tulburări gastrointestinale: anorexie, tendință la vărsături, constipație. În anemia Biermer și unele anemii feriprive este prezentă o anaciditate. Starea de nutriție și greutatea nu sînt influențate la început, fiind în discordanță cu starea de astenie și de fatigabilitate, pentru ca ulterior să apară adesea slăbirea și starea de subnutriție. Uneori — datorită hipoxemiei — are loc o creștere a permeabilității capilare, care este cauza unor edeme sau proteinurii observate în unele forme grave de anemii.

ANEMIILE POSTHEMORAGICE

Pierderea de sânge care provoacă anemia poate fi acută și masivă sau cronică.

În raport cu pierderile de sânge, tabloul clinic și hematologic al anemiei și mecanismele de restabilire a stării fiziologice, precum și tratamentul comportă aspecte diferite, care au dus la deosebirea a două tipuri de anemii: *acute* și *cronice*.

ANEMIA POSTHEMORAGICĂ ACUTĂ

Se constituie după orice hemoragie abundentă instalată brusc și care a fost oprită.

Etiologie. Cauzele hemoragiei pot fi externe (traumatisme, epistaxis), viscerale exteriorizate (hemoragii digestive, hemoptizii, metroragii) sau interne (sarcină extrauterină ruptă). Uneori, o boală hemoragică (hemofilie, purpură trombocitopenică) poate fi cauza anemiei.

Patogenie. Urmările hemoragiilor masive sînt de două feluri: unele legate de spolierea sanguină și altele exprimînd reacțiile organismului pentru compensarea pierderii de sînge, reacții ce se desfășoară în timp.

Simptomatologie. Manifestările clinice ale anemiei sînt în funcție de cantitatea de sînge pierdut și de rapiditatea cu care s-a instalat și a decurs hemoragia.

În raport cu acești factori, sînt posibile 3 eventualități:

a) Hemoragia este atît de masivă și de rapidă, încît moartea survine înainte de intrarea în funcțiune a mecanismelor compensatoare.

b) Hemoragia este masivă și rapidă și are ca urmare instalarea unei stări de șoc.

c) Hemoragia este mai moderată și permite intrarea în acțiune a reacțiilor compensatoare.

Sustragerea unei cantități de 500 ml sînge este suportată fără nici o tulburare. La adulții tineri culcați, în repaus, extragerea unei cantități pînă la 1 200 ml sînge a fost tolerată fără tulburări subiective sau circulatorii (hipotensiune, tahicardie).

În etapa a doua are loc regenerarea eritrocitelor, a cărei expresie este creșterea hematocritului și reticulocitoza. Pentru refacerea eritrocitelor este utilizat fierul de rezervă; dacă ulterior intervin alte hemoragii, care sărăcesc progresiv rezerva de fier a organismului, se ajunge de la o anemie hemoragică la una feriprivă hipocromă. Prezența șocului hemoragic, în cazul în care pierderile depășesc 30% din volumul de sînge, face ca tabloul să fie dominat de semnele insuficienței circulatorii periferice acute: paloare, transpirații reci, răcirea extremităților, dispnee, vărsături, puls mic și rapid, prăbușirea tensiunii arteriale, oligurie, tulburări de vedere, modificări psihice, uneori pierderea conștienței.

Anemia în acest caz nu are o individualitate clinică.

În lipsa șocului, simptomele sînt cele ale unei anemii cu instalare rapidă: tensiunea arterială scade, pulsul se accelerează și devine slab, apar transpirații, stare de neliniște psihică și motorie, amețeli, vîjlituri, dispnee cu tahipnee, sete, paloare, oboseală progresivă, uneori febră („febră hemoragică”) — toate acestea se ivesc în general după o pierdere de sînge de 1 500 ml.

Cum în cursul hemoragiei și în primele ore după examenul de sînge nu se poate răspunde întrebării dacă hemoragia continuă sau s-a oprit și nici nu se pot da informații corecte asupra cantității de sînge pierdute, se va recurge la examenul clinic, și anume la măsurarea frecvenței pulsului și a tensiunii arteriale, care în această situație constituie criteriile cele mai valoroase de urmărire a bolnavului. Scăderea tensiunii arteriale, accelerarea pulsului, paloarea, transpirațiile, amețeala și, în final, instalarea șocului sînt indicii ale unei pierderi masive de sînge și impun măsuri de primă urgență. Hemoragia în cavități seroase (pleură, pericard, peritoneu, articulații) produce semne generale (febră) și locale, care variază în funcție de sediul ei.

Exame de laborator. Recunoașterea și determinarea cantitativă a anemiei și a pierderii de sînge nu sînt posibile în primele ore după hemoragie. Anemia nu devine aparentă imediat, deoarece pierzîndu-se și eritrocite, și plasmă, raportul dintre ele (hematocritul) rămîne normal. Pierderea de sînge devine evidentă abia după 3—5 zile, cînd scăderea volumului de sînge este complet compensată, prin refacerea volumului plasmă. În aceste zile parametrii sanguini (număr de eritrocite, hemoglobină, hematocrit) scad în continuare, cu toate că hemoragia a încetat.

H, Hgb, Ht. ↓

transfuzie ↑ în primele ore → 1000 ml

L. ↑ 10-20 mi

eliberare de eritropoietin

O expresie a mobilizării elementelor sanguine din organele de depozit este creșterea numărului de trombocite, care apare în primele ore după hemoragie și poate ajunge până la 1 000 000/mm³. Aproape concomitent, sau ceva mai târziu, leucocitele încep și ele să crească, ajungând la 10 000 — 20 000/mm³. Hipoxia tisulară provoacă o eliberare crescută de eritropoietină, care stimulează eritropoieza. După 24—48 de ore de la încetarea hemoragiei numărul de reticulocite începe să crească progresiv, dar relativ lent, atinând după 7—9 zile valorile maxime, care pot depăși 500‰, când regenerarea medulară este bună. În această fază apare anizocitoză, adesea și poikilocitoză și policromatofilie, care sînt expresia regenerării eritrocitare hiperactive. Uneori, se ivește și macrocitoza, datorită faptului că reticulocitele au un volum mai mare ca cel al eritrocitelor.

Anemia posthemoragică este de obicei normocromă și normocitară. Proteinele plasmatice scad în primele zile datorită hemodiluției prin lichidul interstital; refacerea lor durează de la câteva zile la câteva săptămîni. Hematocritul se normalizează în 5—6 săptămîni.

În măduva osoasă apare o hiperplazie intensă a seriei roșii, cu numeroși eritroblaști tineri. O parte din măduva grasă este transformată în măduvă hematopoietică. Concomitent se constată și o activare a granulocitopoezei, precum și o megacariocitoză.

Resorbția sîngelui acumulat în cavități seroase sau în hematoame are ca urmare creșterea bilirubinei neconjugate și, uneori, apariția unui subicter sau icter.

Forme clinice. În raport cu prezența șocului hemoragic, se disting anemii cu șoc și anemii fără șoc, descrise mai sus. O formă clinică deosebită este anemia posthemoragică hipocromă; ea

apare cînd hemoragia s-a produs la o persoană care prezenta deja o carență manifestă sau larvată de fier. În acest caz regenerarea globulară se face pînă la un punct, cînd, din cauza deficitului de fier, anemia devine de tip hipocrom feripriv, microcitară.

Diagnostic. Probleme de diagnostic nu apar decît în cazul hemoragiilor interne sau al unor hemoragii viscerale, încă neexteriozitate. Paloarea, transpirațiile, tahicardia cu puls mic, scăderea tensiunii arteriale evocă posibilitatea unei hemoragii. Pentru diagnosticul mai precoce aceste semne vor fi căutate în poziție verticală, cînd se evidențiază mai bine.

Evoluția și prognosticul sînt dependente de felul, durata și abundența hemoragiei. Odată anemia constituită, regenerarea globulară corectează progresiv anemia; ea poate fi urmărită cu ajutorul hematocritului și al reticulocitozei. Restabilirea numărului normal de eritrocite se face mai repede decît a hemoglobinei, cu condiția ca rezervele de fier să fie normale; în caz contrar, anemia devine hipocromă, feriprivă. Apariția unor tulburări de vedere sau central nervoase indică o gravitate deosebită și impune măsuri terapeutice imediate și energice.

Tratament. În prima fază, măsurile de urgență au ca obiectiv oprirea hemoragiei și combaterea șocului, urmărindu-se restaurarea volumului sanguin. Cînd tensiunea începe să scadă — ceea ce de regulă se întîmplă după pierderea a circa o treime din sîngele circulant —, este necesară, de urgență, substituirea de volum, de obicei prin perfuzii cu înlocuitori de plasmă (plasmaexpanderi): Dextran 70 (Macrodex), Dextran 40 (Rheomacrodex), Marisang; la nevoie, și cu soluții fiziologice. Dextranul 40, deși are o acțiune mai intensă, se elimină mai repede prin urină și nu menține volumul plasmatic decît 10 — 12 ore, pe cînd Dextranul 70, care se elimină mai

lent, asigură o expansiune a volumului plasmatic pentru o perioadă de 24—48 de ore. Când hemoragia continuă, sînt mai indicate perfuziile cu sînge, prin care, pe lîngă restaurarea de volum se obține și un efect hemostatic. Numai în situații particulare (sindroame hemoragice, hemopatii maligne) este necesară și medicația hemostatică adecvată: acid ϵ -aminocaproic sau Trasylol în fibrinoliză, crioprecipitat antihemofilic în hemofilie, vitamină K în hipoprotrombinemie etc. Apariția tulburărilor de vedere și central-nervoase impune administrarea imediată de perfuzii de sînge, deoarece în caz contrar se pot constitui leziuni ireversibile (amauroză, encefalomalacie).

Indicele cel mai bun pentru a aprecia efectul terapiei instituite în această fază este cifra tensiunii arteriale.

În faza a doua, tratamentul va avea ca obiectiv principal punerea de fier și proteine la dispoziția organismului, în vederea regenerării eritrocitare. Tratamentul cu fier va fi administrat peroral (vezi „Anemiile feriprive”), timp îndelungat, pînă la normalizarea valorilor hemoglobinei și ale fierului seric. În carențele mari de fier se poate administra fierul și intravenos, fără însă a se depăși ca doză totală cantitatea de 1 — 1,5 g.

ANEMIA POSTHEMORAGICĂ CRONICĂ

Este o anemie care se constituie insidios, consecutiv unor pierderi moderate, dar prelungite, de sînge. Ea apare mai frecvent la femei, la care rezervele de fier sînt mai reduse, datorită pierderilor de sînge sau de fier legate de menstrre, graviditate, naștere, lactație.

Etiologie. Sediul cel mai frecvent al acestor hemoragii mici și prelungite este tubul digestiv: ulcere gastrice

și duodenale, polipi și cancere gastrice, hernii diafragmatice (în care anemia este întîlnită în 20 — 40% din cazuri), infestarea cu *Ancylostoma duodenale* sau *Trichuris trichinna* și, frecvent, hemoroizi. Alteori, o purpură trombocitopenică sau un alt sindrom hemoragic cu sîngerări repetate pot fi cauza anemiei. La femei, anemia apare cel mai des ca urmare a unor hemoragii repetate din sfera genitală (hiper- și polimenoragii).

Patogenie. Anemia se constituie cînd regenerarea sanguină nu se mai face complet, datorită deficitului de fier provocat de hemoragiile repetate. Efortul regenerator medular se traduce printr-o hiperplazie normoblastică; în unele cazuri, repetarea continuă a acestui efort poate provoca o epuizare a măduvei, cu apariția unei hipoplazii sau chiar aplazii parțiale, avînd ca efect o anemie severă.

Simptomatologie. Simptomele obișnuite constau în: oboseală, slăbire, palpitații, amețeli, dispnee de efort, paloare a tegumentelor și mucoaselor. Uneori, anemia este bine tolerată și nu are manifestări clinice.

La examenul de sînge se constată anemie moderată (3 000 000—4 000 000 eritrocite/mm³), cu o scădere marcată a hemoglobinei. În stadii mai înaintate, apar semne nete de hipocromie, cu aspect microcitar și chiar anulocitar al eritrocitelor.

Mielograma evidențiază aspecte variate: de obicei hiperplazie eritroblastică și, mai rar — în stadiile tardive ale unor forme mai grave —, hipoplazie sau aplazie medulară.

Diagnosticul anemiei, uneori sugerat de simptomele clinice, este confirmat de examenul sanguin și va constitui primul pas pentru precizarea etiologiei. În acest scop se va acorda o atenție deosebită tubului digestiv, depistării paraziților intestinali menționați, examenului genital

la femei, examenului sanguin complet (sindroame hemoragice) etc.

Tratament. Primul obiectiv este descoperirea cauzei hemoragiei cronice și tratarea ei. Pentru restaurarea rezervei de fier se va administra un regim alimentar cu aport crescut de fier și o medicație feroasă prelungită, pînă la normalizarea hemoglobinei și a fierului seric (vezi „Anemiile feriprive”).

ANEMIILE PRIN DEFICIT DE SINTEZĂ A HEMOGLOBINEI

ANEMIILE FERIPRIVE

În anemiile feriprive sînt cuprinse toate anemiile în care deficitul de fier este responsabil de o scădere a producției de hemoglobină, care se însoțește de obicei și de o reducere a numărului de eritrocite. Caracterul esențial al anemiilor feriprive este hipocromia, mai accentuată decît eritropenia. Ele apar cînd, după epuizarea rezervelor de fier ale organismului, nu mai există suficient fier pentru formarea hemoglobinei necesare.

Anemiile feriprive sînt anemiile cele mai des întîlnite, frecvența lor variînd în diverse țări între 20 și 95%. Ele constituie 20 — 50% din anemiile copilului, iar în perioada finală a sarcinii sînt observate în 20 — 30% din cazuri. Aceste anemii sînt prevalente în rîndul populațiilor cu o alimentație

săracă în proteine animale și al celor infestate cu paraziți intestinali. Toate statisticile subliniază prevalența extrem de mare a deficienței de fier, în special în țările subdezvoltate și tropicale, constituind una dintre cauzele indicilor de mortalitate mari din aceste regiuni (rezistența scăzută la infecții datorită scăderii fierului). Circa 80% din anemiile feriprive se întîlnesc la femei — în special în perioada activă endocrină —, datorită pierderilor fiziologice de fier din cursul menstrelor, sarcinii, nașterii și lactației.

Pentru o mai bună înțelegere a acestor anemii este nevoie de o cunoaștere, în linii mari, a rolului fierului și a metabolismului său în organism.

Metabolismul fierului. Fierul joacă un rol important în țesuturi, unde participă la activitatea a numeroase sisteme enzimatice, datorită proprietății sale de a cataliza mecanismele de oxidoreducere printr-un simplu schimb de valențe. În toate aceste procese, fierul acționează fiind legat de un inel porfirinic și de un suport proteic. Această legătură a fierului, sub formă de hem legat de o proteină, caracterizează așa-numitele cromoproteide sau hemine celulare — citocromii, citocromoxidazele, peroxidazele, catalazele —, prezente în toate celulele din organism și mioglobina din țesutul muscular.

În cadrul respirației celulare, pe de altă parte, utilizarea oxigenului de către celule este strîns legată de transportul său de către o cromoproteidă circulantă în hematii — hemoglobina.

Corpul unui adult sănătos conține 4—5 g fier, a cărui distribuție este figurată în tabelul S.H.II (modificat după Begemann).

Tabelul S.H.II

Substanța conținătoare	Conținut de fier (în g)	Procentul fierului din corp	Greutatea substanței conținătoare (în g)
Hemoglobină	2,6 — 3,2	60—80	750
Feritină	0,52	13	2,9
Hemosiderină	0,48	12	1,6
Mioglobină	0,15—0,45	3—9	40—120
Fier enzimatic	Cîteva mg	0,3	Catalază = 5; Citocromi = 0,8
Transferină	6—8 mg	0,2	7—15

Distribuția fierului în corpul unui adult în greutate de 70 kg (după diverse date din literatură). Din totalul de fier al organismului, circa 75% este fier funcțional (în hemoglobină, mioglobină, hemine celulare) și circa 25% fier de rezervă, sub formă de hemosiderină și feritină, răspândite practic în toate organele, în special în ficat, măduva hematopoietică și splină.

În timp ce hemosiderina este ușor detectabilă prin reacțiile fierului (reacția Perls), pentru feritină acest lucru nu este posibil prin reacțiile obișnuite pentru fier („fier mascat”). Fierul circulant sau fierul de transport, cuplat cu o β -globulină denumită transferină sau siderofilină, se găsește în sânge în cantități mici (100–130 μg % la bărbat și 80–100 μg % la femeie).

Nevoile zilnice de fier ale organismului sînt proporționale cu pierderile de fier, care sînt mici, dar deosebite la bărbat față de femeie. Bărbatul pierde zilnic în medie 0,5–1 mg prin fecale, urină și transpirație. La femeie, pînă la menopauză, pierderile sînt de 1,5–2 mg/zi și, în plus, sînt în funcție de diversele momente ale vieții sale endocrine. Ea pierde 20–30 mg cu prilejul menstruelor, circa 725 mg la nașterea unui copil (400 mg pentru făt, 150 mg pentru placentă și 175 mg prin pierderi sanguine în cursul nașterii) și în plus 0,5 mg/zi în perioada lactației. Cea mai mare parte din nevoile de fier apar în ultima jumătate a perioadelor de sarcină, cînd ele ajung în medie la 6–7 mg/zi.

Cum cantitatea de fier furnizată de un regim alimentar obișnuit este de 10–30 mg/zi, rezultă că numai resorbția a 10% din această cantitate este suficientă pentru a acoperi nevoile zilnice de fier.

Resorbția fierului. Fierul din organismul adult provine în totalitate din alimentație. Resorbția fierului este un proces activ care are loc în tubul digestiv, în special la nivelul duodenului și al primei porțiuni a jejunului. Ea se realizează prin mai multe mecanisme care permit o resorbție rapidă prin intermediul unor legături organice, în lumenul intestinal (legături cu aminoacizi, hexozamine, glucide și alte substanțe reductoare, care pot difuza ușor și rapid prin peretele intestinal).

Pe lîngă aceste mecanisme, mucoasa gastroduodenală secretă proteine, care pot fixa selectiv fierul și regla astfel trecerea fierului alimentar prin bariera intestinală.

Resorbția fierului este influențată de următorii factori:

— Valența ionică: ionul feros se resoarbe de 12–15 ori mai ușor decît ionul feric și reprezintă forma aproape exclusivă de resorbție a acestui element.

— Acidul clorhidric gastric, care intervine în extracția fierului din alimente, în ioniza-

rea sa și în prevenirea formării unor complexe feric insolubile.

— Starea de umplere a depozitelor de fier din organism: cu cît depozitele sînt mai sărace și eritropoieza mai activă, cu atît este mai mare și resorbția fierului.

— Starea intestinului: diverse afecțiuni sau șunturi intestinale tulbură resorbția fierului.

Există însă și alți factori, dintre care unii favorizează resorbția fierului (unele zaharuri, aminoacizi, acidul ascorbic, bila, acidul succinic, acidul folic, cisteina etc.), iar alții îi reduc resorbția (fitați, fosfați, carbonați, oxalați, acidul citric, acidul acetic, unii agenți chelanți etc.).

Odată pătruns în mucoasa intestinală, fierul se unește cu apoferritina și formează feritina — formă fiziologică de depozitare a fierului, care se poate desface, eliberînd fierul care trece în sânge.

Ajuns în sânge, el este transportat fixat de transferină (o β -globulină sintetizată de ficat) și parcurge o serie de etape metabolice, și anume: fixarea în organele de depozit, mobilizarea, transportul spre țesuturi, utilizarea pentru sinteza proteinelor feric (hemoglobină, citocromi, peroxidaze, catalaze etc.) și, în final, dirijarea spre organele de catabolism, și eliminarea lui.

Etiopatogenie. În producerea anemiilor feriprive intervin numeroase cauze:

Aport alimentar de fier insuficient, care intervine în cazul regimului unilateral prelungit (în special sărac în proteine animale) și în apariția anemiei feriprive la copiii mici.

Pierderi mici și îndelungate de sânge: digestive (hernii diafragmatice, ulcere gastrice și duodenale, paraziți intestinali, hemoroizi), genitale, urinare. Pierderile de fier pot fi cauzate și de unele medicamente. Un tratament prelungit cu aspirină poate provoca hemoragii gastrice, iar unele antibiotice pot afecta mucoasa gastrointestinală, perturbînd resorbția fierului; sînt cunoscute tulburările în metabolismul fierului provocate de Cloramfenicol, care poate deprima sinteza de globină sau determina o sinteză deficientă a hemului.

Tulburări de resorbție a fierului în legătură cu:

a) dispariția sau scăderea acidității gastrice: anemii feriprive gastrogene, observate uneori în achilia gastrică și după gastrectomii totale sau parțiale;

b) prezența în intestin a unor factori inhibitori ai resorbției: acid citric, acetic, lactic, fosfați, oxalați, fitați;

c) insuficiența pancreasului exocrin și diverse afecțiuni intestinale, care provoacă un tranzit intestinal accelerat sau reduc suprafața de resorbție a mucoasei intestinale: diaree de diverse cauze, steatoree, sprue, celiachie, sindrom de malabsorbție, rezecții întinse de intestin, fistule gastrocolice.

Tulburări în metabolismul intern al fierului care realizează de obicei un deficit de fier endogen, prin:

a) consum exagerat de fier, care nu poate fi echilibrat de cantitățile de fier aflate la dispoziția organismului; o astfel de situație apare în perioada de creștere, în cursul sarcinii sau al lactației și în stările de hiperregenerare eritocitară (uneori, în cursul regenerării intense a eritrocitelor după tratament cu vitamină B₁₂ în anemia Biermer);

b) blocarea fierului necesar hemoglobinogenezei la nivelul sistemului reticulohistiocitar sau în țesuturile periferice, îndeosebi în vecinătatea unor focare infecțioase, în cazul unor infecții sau tumori, explicând anemiile observate uneori în asemenea boli.

Perioada de constituire a unei anemii feriprive este îndelungată (luni sau ani). În dezvoltarea unei deficiențe ferice se disting trei secvențe: o perioadă de *carență prelatentă*, în care are loc golirea rezervelor de fier din organism, o perioadă de *carență latentă sau larvată*, corespunzând scăderii fierului seric, și o perioadă de *deficiență ferică manifestă*, caracterizată prin scă-

derea hemoglobinei și apariția anemiei cu manifestările ei clinice.

Etiologia anemiei feriprive esențiale, până nu demult obscură, a început să fie lămurită. Pe baza constatării prezenței concomitente a anemiei feriprive achilice esențiale cu anemia Biermer în unele familii, s-a emis ipoteza unei înrudiri cu determinare genetică a acestor două tipuri de anemie, ipoteză susținută și de unele observații imunologice, care au pus în evidență în anemia feriprivă esențială prezența în ser, într-un procent mare de cazuri, a anticorpilor anti-celule parietale ale mucoasei gastrice, prezență constatată și în anemia Biermer, și în unele gastrite atrofice și proporțională ca frecvență cu gravitatea leziunilor mucoasei gastrice.

În raport cu aceste observații, s-a propus următoarea grupare a anemiilor feriprive:

1. *Anemii cu etiologie cunoscută, secundare*, cum sînt anemiile posthemoragice cronice, anemii după rezecții gastrice sau din afecțiuni intestinale, fără anticorpi anti-celule parietale ale mucoasei gastrice, în ser.

Tratamentul cauzal și administrarea suficientă de fier pot corecta în aceste anemii modificările mucoasei gastrice și scăderea producției de acid clorhidric, cînd aceasta este prezentă.

2. *Anemii esențiale, fără cauze încă identificabile*, în care modificările gastrice (atrofia mucoasei și, consecutiv, achilia) sînt primare, cu prezența de anticorpi anti-celule parietale, care sugerează ca mecanism de producere un proces de autoagresiune și avînd ca efect secundar tulburarea resorbției de fier. În aceste anemii, atrofia mucoasei gastrice și achilia nu sînt modificate de tratamentul cu fier, care corectează numai anemia.

Simptomatologie. Tabloul clinic al anemiilor feriprive este constituit din manifestările comune oricărui sindrom

anemic și din semne de deficiență a fierului.

Dintre simptomele comune de anemie sînt de menționat fatigabilitatea și scăderea capacității de muncă, care, în raport cu gradul anemiei, sînt mai pronunțate. În formele mai grave de anemie, pe lîngă paloarea tegumentelor și a mucoaselor, apar cefalee, tulburări de somn, scăderea atenției și a capacității de concentrare, tulburări digestive (scăderea poftelor de mîncare, eructații, disconfort epigastic, diaree sau constipație).

Semnele dependente de deficiența de fier sînt reprezentate de:

— Tulburări trofice epiteliale:

a) cutanate: uscăciune și friabilitate a pielii, cu tendință la fisurări;

b) ale fanerelor: unghiile devin sfărîmicioase, prezintă fisuri sau striuri transversale și longitudinale, se aplatizează (*platonichie*) și, uneori, se excavează (*coilonichie*). Frecvența lor este corelată cu aceea a modificărilor mucoasei cavității bucale și cu anaclohidria. Părul este uscat, se rupe și cade ușor, crește greu și are tendință la înălbire timpurie;

c) digestive: ragade ale comisurilor labiale, modificări atrofice ale mucoasei linguale (glosită atrofică) și bucale, întîlnite în 30% din cazuri și mai frecvent la bolnavii peste 40 de ani, precum și modificări asemănătoare ale mucoasei esofagiene, cu tulburări de deglutiție, datorate unor spasme ale esofagului sau cardiei, care, împreună cu anemia, constituie așa-numitul *sindrom Plummer-Vinson* sau *disfagia sideropriivă*.

Mucoasa gastrică poate prezenta și ea o atrofie, cu hipo- sau anaclohidrie secundară (întîlnită în circa 40% din cazuri) și cu tulburări dispeptice provocate de aceasta. Biopsiile prin aspirație de mucoasă gastrică au pus în evidență într-un număr mare de cazuri leziuni mai mult sau mai puțin grave de gastrită. În unele cazuri le-

ziunile mucoasei și chiar atrofia ei, precum și ana- sau hipoclohidria pot retroceda după un tratament corect cu fier, în care caz ele pot fi considerate ca fiind secundare deficitului de fier. În alte cazuri, aceste modificări nu sînt înlăturate prin tratamentul cu fier și pot fi interpretate ca reprezentînd cauza anemiei feriprive.

Modificări atrofice au fost descrise și la nivelul duodenului, în special la copii, putînd fi cauza unor tulburări de resorbție a grăsimilor, cu apariția steatoreei.

Alte tulburări care pot fi întîlnite sînt anorexia, greața, pirozisul, eructațiile, flatulența, constipația;

d) mucoasa nazală poate fi sediul unei atrofii (ozenă), care a putut fi reproducută și experimental.

— Oboseala musculară poate fi uneori importantă, iar în formele anemice grave poate apărea o ascensiune febrilă („febră sideropenică“).

Semnele de laborator sînt numeroase și caracteristice și variază cu gravitatea anemiei.

Tabloul hematologic este cel al unei anemii hipocrome:

— numărul eritrocitelor este moderat scăzut sau normal, variînd între 3 000 000 și 4 500 000/mm³; rareori el scade sub 2 500 000/mm³;

— hematocritul este scăzut;

— cantitatea de hemoglobină este scăzută în sângele total (pînă la 2,5 g%) și în eritrocit (hemoglobina eritocitară sub 27 g); valoarea globulară (indicele de culoare) este subunitară;

— volumul mediu al eritrocitului este scăzut (sub 80μ³);

— eritrocitele sînt mai palide, în-deosebi în centrul lor (anulocite), mai plate (planocite), de dimensiuni inegale (anizocitoză), de obicei mai mici (microcitoză) și de forme diferite (poikilocitoză); uneori, se întîlnesc și celule „în semn de tras la țintă“ (*target cells*).

Reticulocitele sînt normale sau reduse ca număr, dar cresc după o hemoragie.

În deficiențele mai grave de fier, rezistența osmotică a eritrocitelor poate fi crescută, iar durata de viață a hematiilor, uneori ușor scurtată.

Leucocitele și trombocitele — normale în formele medii — sînt scăzute ca număr în formele grave. Mai rar poate fi prezentă o trombocitoză.

Mielograma prezintă modificări caracteristice:

— *hiperplazie* a seriei roșii, cu deviație la stînga a eritroblaștilor, proporțională cu gravitatea lipsei de fier și reprezentată prin semne de maturare deficitară a eritroblaștilor, cu predominanța formelor tinere nemature (eritroblaști bazofili și policromatofili);

— *disociația de maturare* (asincronism nucleoprotoplasmatic), exprimată prin prezența celulelor roșii cu nucleu matur, dar cu o protoplasmă tină, bazofilă, lipsită de hemoglobină.

Sideroblaștii (eritroblaști cu granule de hemosiderină) sînt absenți. Colorația pentru fier (reacția Perls) a frotiului de măduvă arată scăderea, pînă la dispariție, a granulelor de hemosiderină din celulele reticulare.

Un semn de laborator caracteristic este reprezentat de *reducerea produselor de degradare a hemoglobinei* — care se reflectă în colorația palidă a plasmei și serului, din cauza concentrației scăzute de bilirubină — și de *aspectul palid al urinei*, care conține mai puțină urobilină și urocrom B.

Fierul seric este mult scăzut, valoarea cea mai joasă menționată fiind de $9\mu\text{g}\%$ (normal între 80 și $120\mu\text{g}\%$), iar transferina este crescută, capacitatea de fixare a transferinei putînd depăși $400\mu\text{g}\%$.

Viteza de sedimentare a hematiilor este mai mult sau

mai puțin accelerată, în raport cu gradul anemiei.

Principalele modificări în metabolismul fierului după administrarea lui perorală sînt reprezentate de scăderea accelerată a acestui element din plasmă, cu înglobarea sa crescută în măduvă și eritrocite.

După 4 — 6 ore de la administrarea orală de fier, nivelul plasmatic al fierului crește brusc, fapt care a fost folosit ca un test de confirmare a stărilor de deficiență latentă a fierului.

Secreția gastrică este frecvent modificată. O anaclorhidrie este prezentată în 40 — 60% din cazuri, în multe dintre acestea fiind histamino-refractară.

Forme clinice. *Anemia sugarului și a copilului* apare sau în primele 3 luni, prin epuizarea unei rezerve insuficiente de fier matern (anemie primară, mai frecventă la prematuri și la gemeni), sau după 5—6 luni de viață, datorită de obicei alimentației exclusive la această vîrstă cu lapte matern, care generează un deficit de aport feric.

Anemia feriprivă la pubertate și în adolescență (cloroza) a devenit în prezent o raritate. Apare la fete tinere de 14 — 18 ani și se manifestă printr-o paloare galben-verzuie, palpitații, dispnee, fatigabilitate, devieri sau perversiuni ale poftelor de mîncare, tulburări ale ciclului menstrual. Aciditatea gastrică este prezentă în cifre normale sau chiar crescute. Cloroza a fost atribuită creșterii importante a volumului sanguin în perioada adolescenței și apariției menstrelor.

Anemia feriprivă din sarcină reprezintă 90 — 95% din anemiile gravidității și se datorește următoarelor cauze:

— scăderea rezervelor de fier ale gravidei, datorită spolierii ferice provocate de făt;

— aportul alimentar insuficient, prin subalimentare sau tulburări digestive;
— existența uneori a unei anaclorhidrii sau a unei anemii preexistente.

Elementul decisiv în producerea anemiei îl reprezintă însă proviziile de fier existente la începutul sarcinii. Factorii de mai sus operează mai evident în ultimele luni ale sarcinii, când bilanțul dintre aportul și consumul de fier se dezechilibrează cel mai mult. În producerea anemiei trebuie luată în considerare și creșterea volumului total de sânge — deci și plasma —, astfel încât prin scăderea hematocritului sub 40% se produce și o hidremie, în care caz se poate vorbi și de o „anemie prin diluție sanguină”. Valoarea fiziologică cea mai scăzută a hematocritului în sarcină este de 36%.

S-au semnalat, uneori, corelații între deficiența de fier a mamei și diverse complicații ale nou-născutului.

Sînt recomandabile în cursul sarcinii un control periodic al hemoglobinei și administrarea de fier, în raport cu concentrația de hemoglobină găsită.

Anemia agastrică apare uneori după o rezecție gastrică totală sau subtotală. Deficiența de fier este probabil cea mai frecventă complicație întâlnită după aceste intervenții. Ea trebuie deosebită de alte două tipuri de anemii ce pot apărea în circumstanțe similare, și anume anemia hipercromă de tip Biermerian și anemia normocromă, de obicei protei-privă.

Momentul apariției anemiei feriprive gastrice este în funcție de gradul de încărcare a depozitelor de fier în perioada imediat următoare operației. Ea se datorește resorbției deficitare de fier, consecutivă tranzitului accelerat al alimentelor prin tractul gastrointestinal.

Anemia observată în unele hernii diafragmatice este destul de frecventă și uneori atât de

severă, încît a dus la individualizarea unei forme anemice a herniei diafragmatice. Ea se datorește, probabil, unor sîngerări mici și prelungite prin eroziuni ale mucoasei la nivelul colului herniar.

Anemia din tumorile gastrice este observată adesea atât în cancerul gastric — în care poate fi prezentă înaintea manifestărilor clinice obișnuite —, cît și în unele tumori benigne (polipi, angioame).

Anemiile feriprive eterogene sînt întîlnite în cursul diverselor afecțiuni intestinale. În raport cu etiopatogenia lor, se descriu două grupuri:

a) *Anemii prin tulburări de resorbție a fierului*, observate în sprue, steatoree, diaree cronice, fistule gastrocolice. În unele dintre aceste afecțiuni poate apărea și o macrocitoză sau o megaloblastoză persistentă, trecătoare sau alternînd cu o hipocromie microcitară, în legătură cu tulburări mai complexe ale resorbției intestinale.

b) *Anemii posthemoragice*, care apar în rectocolitele ulcerohemoragice, la purtătorii de hemoroizi ce sîngerează puțin, dar prelungit, în unele parazitoze intestinale (anchilostomiază, strongiloidoză, infestare masivă cu tricocefali, dizenterie balantidiană). În anemiile parazitare, pe lângă depredia sanguină produsă prin microhemoragii sau spoliere, mai intervin, uneori, și factori hemolitici sau toxici.

Anemia feriprivă esențială a adultului (cloranemia achilică). Spre deosebire de formele de anemie feriprivă menționate mai sus, care au o etiologie cunoscută și pot fi considerate ca secundare, adesea ca semne ale unor alte afecțiuni, anemia esențială a adultului nu are o cauză bine precizată. Se întîlnește mai frecvent la femei, ale căror rezerve de fier sînt

scăzute prin pierderi provocate de menstrre, graviditate, naștere, lactație. Pe lângă simptomele clinice și de laborator comune tuturor anemiilor feriprive, merită subliniată prezența foarte frecventă a unei anaclorhidrii sau hipoclorhidrii, corelată cu atrofia mucoasei gastrice, similară celei din anemia Biermer, de care însă se deosebește prin prezența factorului intrinsec. Considerarea ei ca boală autoimună a fost discutată anterior (vezi paragraful „Etiopatogenie“).

Anemia apărută la donatorii de sânge este observată uneori la femei care, în mod nejudicios, dau cantități de sânge mai mari de 500—600 ml lunar.

Diagnosticul pozitiv este sugerat de manifestările comune sindromului anemic și de semnele directe de sideropenie. El va fi confirmat prin examenul sanguin; scăderea fierului seric este un semn de valoare pentru anemiile feriprive, ca și pentru așa-numitele „carențe larvate, sau latente de fier“. Odată diagnosticul de anemie feriprivă precizat, se va trece obligatoriu la diagnosticul etiologic, la depistarea tuturor factorilor cauzali, cercetându-se toate posibilitățile care pot provoca anemia, știindu-se că cea mai mare parte a anemiilor feriprive sînt secundare. Nu se vor neglija îndeosebi examenul radiologic digestiv, care poate descoperi diverse afecțiuni-cauze ale anemiei (tumori maligne sau benigne gastrice sau intestinale, hernii diafragmatice), examenul secreției gastrice, examenul coproparazitologic, examenul genital. Numai cînd nu s-a putut depista nici o cauză a anemiei se poate reține diagnosticul de anemie feriprivă esențială.

Evoluția și prognosticul anemiilor feriprive sînt în funcție de descoperirea și tratarea cauzelor lor.

Prognosticul este în general favorabil în cazurile în care, printr-un tratament etiologic, se poate îndepărta

cauza anemiei. Altfel pot apărea după tratament recidive ale anemiei. Anemiile feriprive secundare, cît și anemia feriprivă esențială a adultului răspund favorabil la tratamentul cu fier.

Tratament. Profilactic, se administrează fier în toate situațiile care favorizează apariția anemiilor feriprive: pubertate, sarcină, lactație. În cursul sarcinii, în care plusul de fier necesar pentru toată această perioadă este de 300—500 mg, iar nevoia zilnică de 3—4 mg, cantitatea de fier va trebui asigurată de alimentație sau de administrarea orală a 40—60 mg (2—3 drajeuri Glubifer)/zi în a doua jumătate a perioadei de sarcină.

Pentru a depista apariția unei anemii feriprive în timpul sarcinii se vor face controale periodice ale hemoglobinei. Se vor diagnostica și trata hemoragiile mici cronice, generatoare de anemii.

Probleme de profilaxie se pun și la cei ce au suferit rezeccii gastrice și la cei ce donează sânge la intervale mici (2 luni).

La rezeccii gastrice este util controlul periodic al fierului seric, pentru a depista o eventuală carență latentă de fier, în care caz se indică administrarea perorală de fier, pînă la normalizarea fierului seric.

La donatorii de sânge, prescrierea profilactică a unui preparat de fier bine resorbabil previne dezvoltarea unei carențe, chiar dacă ajung să dea pînă la 400 ml sânge pe lună.

Tratamentul curativ comportă următoarele măsuri:

— Reducerea activității, atît timp cît tratamentul cu fier nu a ameliorat anemia în măsura în care să dispară dispneea, palpitațiile și amețelile. În anemiile severe cu hemoglobină sub 5 g%, la care se pot observa și semne de insuficiență cardiacă, repausul la pat este obligatoriu, asociat în caz de nevoie și cu o terapie digitalică.

— Recunoașterea și corectarea, pe cât posibil, a cauzei sau a cauzelor care provoacă anemia. Când tratamentul unei anemii prin hemoragii cronice impune intervenția chirurgicală, nu se va insista în prelungirea unui tratament cu fier cu scopul de a restitui starea sanguină anormală.

— Prescrierea unui regim alimentar bogat în fier, proteine și vitamine, alcătuit din: carne, ficat, vegetale, fructe, sucuri de fructe.

— Administrarea de fier, care poate fi orală sau parenterală.

Administrarea orală este în general satisfăcătoare și este folosită cel mai frecvent. Sînt preferate sărurile feroase, ionul feros absorbîndu-se în proporție de 10—15% comparativ cu 1,5—3%, cît se absoarbe ionul feric. Sărurile feroase mai utilizate sînt: pe lîngă sulfatul feros anhidru care conține 360 mg fier/g și se administrează în cantitatea de 0,90—1,20 g în 3 doze, numeroase săruri organice au aceeași eficacitate și par a fi mai bine tolerate digestiv: piruvatul, lactatul, fumaratul, aspartatul, gluconatul, glutamatul și în special succinatul feros. Preparatul Glubifer^R conține pe drajeu 100 mg glutamat feros (21 mg Fe^{2+}); se administrează 3—6 drajeuri/zi, cîte 1 sau 2 cu o jumătate de oră înainte de cele trei mese principale.

În carența de fier se resoarbe circa 20% din fierul administrat, astfel că pentru a se obține o resorbție zilnică a cantității necesare (40—50 mg fier) trebuie administrate *per os* 200—250 mg fier/zi. Există diverse formule propuse pentru a se calcula cantitatea totală de fier ce trebuie administrată pentru acoperirea deficitului de hemoglobină. O formulă practică este următoarea:

Cantitatea totală de fier în mg = Deficitul de Hb% $\times$ 25. De exemplu: o femeie anemică cu Hb 50% (normal 90%) are nevoie deci de 40 (90 — 50%)

$\times 25 = 1\,000$ mg fier; știind că resorbția zilnică este de 40 — 50 mg fier, rezultă că pentru înlăturarea deficitului de fier hemoglobinic existent (1 000 mg) este nevoie de 20—25 de zile. Odată obținut acest rezultat, este nevoie de a se administra încă o cantitate totală de fier egală cu cea care a normalizat hemoglobina (în exemplul dat, 1 000 mg), necesară pentru completarea depozitelor de fier. Aceasta este confirmată prin normalizarea fierului seric.

Rezultă deci că terapia cu fier are două etape succesive: prima urmărește normalizarea hemoglobinei din sînge și a doua, refacerea rezervelor de fier ale organismului, care se consideră terminată odată cu readucerea fierului seric la valorile normale.

Tratamentul cu fier trebuie continuat timp îndelungat, de obicei 4—6 luni sau mai mult. În dozele obișnuite, preparatele de fier nu produc decît rareori efecte secundare; dacă însă acestea sînt crescute, pot apărea grețuri, vărsături, dureri epigastrice, diaree sau constipație. În cursul tratamentului peroral cu fier fecalele capătă o culoare mai închisă, aproape neagră, bolnavul fiind prevenit asupra acestui aspect. Asocierea cu acid ascorbic (200 mg) sau acid folic (3—5 mg/doză) este favorabilă pentru resorbția fierului în cazurile cu hipo- sau anaciditate.

Administrarea parenterală de fier este mai puțin folosită; principalele ei indicații sînt reprezentate de: intoleranța digestivă, existența unor tulburări de resorbție a fierului (sindroame de malabsorbție), lipsa de răspuns la preparatele orale, anemiile feriprive severe, în care administrarea perorală a fierului nu poate compensa pierderile de fier (hernii hiatale).

Feroterapia intravenoasă este cea mai eficientă pentru corectarea mai rapidă a anemiei și refacerea depozitelor de fier, dar este responsabilă de unele

efecte secundare (palpitații, greață, vărsături, febră, artralгии, mialгии, reacții de tip anafilactic, scăderi tensionale pînă la stări de șoc mortal). Riscul multora dintre aceste efecte este redus dacă injecția intravenoasă se face foarte lent. Pentru calea venoasă se utilizează săruri organice complexe de fier. Preparatul Fier zaharat (Cif) conține 100 mg zaharat feric în soluție 2%/fiolă. Se administrează foarte lent, strict intravenos, în prima zi 30—50 mg și apoi cîte o fiolă la 2—3 zile, pînă la normalizarea concentrației de hemoglobină.

ANEMIILE SIDEROACRESTICE (SIDEROBLASTICE)

Individualizat în 1958, acest grup de anemii — diferite din punct de vedere nosologic — are ca factor patogenetic comun existența unor tulburări de utilizare a fierului în sinteza hemului, fapt care contribuie ca și tabloul lor clinic să fie asemănător. Observații ulterioare au permis descrierea mai multor forme — unele ereditare, altele dobîndite —, prezentate în tabelul S.H. III (după Begemann).

Tabelul S.H. III

Forme ereditare		Forme dobîndite
Idiopatice	Anemia hipocromă sideroblastică ereditară Talasemia	— Anemia sideroblastică refractară
Simptomatice		— Anemia saturnină — Anemia prin toxice exogene sau endogene (H.I.N., uremie etc.) — Anemii simptomatice în: artrita reumatoidă, sindroamele de malabsorbție, alcoolismul cronic — Anemii prin carență de piridoxină

Pentru administrarea intamusculară se folosește preparatul Fier polimaltozat care conține 100 mg Fe feric/fiolă; injecția trebuie făcută profund intrafesier, evitîndu-se ca soluția să ajungă prin refluare sub piele, în care caz colorează tegumentele.

Eficacitatea feroterapiei este demonstrată de apariția crizei reticulocitare, care survine la 5—8 zile și atinge maximum în 7—14 zile. Refacerea hemoglobinei poate înregistra valori pînă la 0,3 g%/zi.

În cazurile grave, transfuziile de sînge — de preferință masă eritrocitară — realizează un aport important de fier (100 ml sînge furnizează 40 mg fier, iar 100 ml masă eritrocitară, 100 mg).

Anemiile sideroblastice au următoarele caractere comune: hipocromie și mai rar normocromie, hiperplazie eritroblastică medulară intensă, apariția unui număr crescut de sideroblaști și siderocite (eritroblaști și eritrocite cu granulații de feritină, puse în evidență prin colorația cu albastru de Berlin), creșterea fierului seric, cu scăderea proteinei fixatoare de fier și depunerea sa, în stadiile avansate, în ficat și în alte organe, ducînd la o hemosideroză ce se poate transforma într-o hemocromatoză secundară; în fine, aceste anemii sînt refractare la tratamentul cu fier.

Tulburarea de sinteză a hemului se datorește unei incapacități de încorporare a fierului în molecula de protoporfirină.

Datorită tulburării în sinteza hemului apar și modificări ale metabolismului porfirinelor: în anemia ereditară, creșterea coproporfirinei în eritrocit și în urină; în anemiile dobândite, creșterea accentuată a protoporfirinei în eritrocit și eliminarea crescută de coproporfirină și de acid δ -aminolevulinic în urină.

În anemiile din carența de piridoxină sînt prezente și alte semne ale acestei carențe (modificări cutanate și neurologice). Piridoxina acționează ca o coenzimă în sinteza acidului δ -aminolevulinic, prima treaptă în sinteza porfirinelor.

În anemia saturnină — pe lîngă semnele intoxicației cronice cu plumb —, este prezentă adesea și o hemoliză crescută. Anemia saturnină se datorește acțiunii inhibitorii a plumbului asupra unor enzime (hemsintetaza și dehidraza acidului δ -aminolevulinic) care participă la sinteza hemului.

Evoluția acestor anemii este de lungă durată, complicația principală fiind în unele cazuri *sideroza*, care în ficat produce o ciroză pigmentară și o hemocromatoză.

În cursul evoluției anemiei acrestice idiopatice dobîndite s-a menționat, uneori, trecerea spre alte afecțiuni sanguine: eritremii, eritroleucemii, leucoze acute și cronice, osteomieloscleroze.

Tratament. În formele idiopatice, în lipsa unui tratament etiologic se va preveni supraîncărcarea cu fier a organismului: cea exogenă — prin evitarea oricărui aport parenteral de fier (perfuzii de sînge, injecții cu preparate de fier) și cea endogenă — prin sîngerări repetate (cu 500 ml sînge se îndepărtează 250 mg fier) sau prin administrarea unui preparat chelator, și anume Desferrioxamin (Desferal^R), cu ajutorul căruia se pot elimina zilnic 10—30 mg fier. Administrarea de Piridoxină (250 mg i.v./zi, timp de 2—3 săptămîni) a dat rezultate satisfăcătoare în unele anemii idi-

opatice, mai ales în cele prin carență de piridoxină. Asocierea vitaminelor C, B₁ și B₂ poate fi utilă.

În anemia saturnină tratamentul este cel al intoxicației cronice cu plumb, la care se pot prescrie pentru anemie vitaminele B₆, B₁₂ și acidul folic.

ANEMIILE PRIN DEFICIT DE MATURARE A ERITROCITELOR

ANEMIILE MEGALOBLASTICE

Aceste anemii — produse prin deficit de vitamina B₁₂ și de acid folic — sînt cunoscute sub denumirea de anemii megaloblastice, datorită tipului de celulă medulară care le caracterizează — megaloblastul.

Ele se grupează astfel:

a) anemia Biermer, produsă de tulburarea resorbției intestinale de vitamina B₁₂ ca urmare a lipsei unui factor endogen — factorul intrinsec;

b) anemiile de tip biermerian sau parabiermeriene (anemii megaloblastice secundare), cu un mecanism patogenetic asemănător celui din anemia Biermer, dar care au o cauză cunoscută.

ANEMIA BIERMER (ANEMIA ADDISON-BIERMER, ANEMIA PERNICIOASĂ)

Este o anemie megaloblastică cronică, consecutivă unei atrofii a mucoasei gastrice, cu dispariția factorului intrinsec, care antrenează o tulburare de resorbție a vitaminei B₁₂, cu manifestări digestive și nervoase aproape constante și cu răspuns bun la administrarea de vitamină B₁₂. Mai puțin frecventă decît alte anemii, este curent întîlnită în practica medicală, cu o oarecare precădere la femei (raportul față de bărbați fiind de circa 3 : 2).

Anemia Biermer este obișnuit o boală a vîrstei mai înaintate, incidența cea mai mare constatîndu-se între 45

și 65 de ani, deși s-au observat foarte rar și cazuri la copii între 8 luni și 16 ani. Statistici mai ample au atras atenția asupra unei frecvențe crescute familiale atât a bolii — variind între 7,9 și 30 % —, cât și, mai ales, a anacidității gastrice, a unor tulburări în resorbția vitaminei B_{12} și a scăderii în ser a vitaminei B_{12} , observate la membrii unor familii în care există mai multe cazuri de anemie Biermer.

Etiopatogenie. Elucidarea aproape completă a patogeniei și a etiologiei bolii se datorește unui număr mare de cercetători, care au adus contribuții importante. Descoperirea eficacității tratamentului cu ficat crud (Whipple, Minot, Murphy) a constituit primul pas în cercetările inițiate pentru a descoperi cauza bolii. Un pas înainte a fost făcut de Castle, care a emis ipoteza existenței unui *factor extrinsec* aflat în alimente, și care posedă o acțiune antipernicioasă manifestă, însă numai în prezența unui *factor intrinsec* din mucoasa gastrică. Din interacțiunea celor doi factori ar rezulta, după opinia lui Castle, un *principiu antianemic*, indispensabil pentru hematopoieza normală; acesta ar fi depus în ficat, de unde este pus la dispoziția măduvei osoase. Ficatul crud, folosit inițial ca tratament, i-au urmat diverse extracte hepatice cu eficacitate mereu sporită, iar fracționarea ulterioară a acestora a permis descoperirea și izolarea sub formă cristalină a vitaminei B_{12} (Rickes, Lester-Smith, Parker), precum și identificarea ei cu factorul extrinsec și cu principiul antipernicios. Administrată în anemia Biermer pe cale orală, vitamina B_{12} se comportă ca factor extrinsec, adică este inactivă, din cauza lipsei factorului intrinsec; administrată parenteral, ea se comportă ca principiul antipernicios hepatic, producând în doză adecvată remisiunea anemiei. Aproape concomitent, alți cercetători au dus la izolarea din drojdie de bere

a acidului folic, component activ al vitaminelor din grupul B, activ și el în tratamentul unor anemii megaloblastice.

Vitamina B_{12} , a cărei structură chimică a fost identificată de Hodgkin, se prezintă în formă pură sub formă de cristale roșii și este o substanță complexă care conține cobalt (*ciancobalamină*). Există în alimente, ea se resoarbe numai în prezența factorului intrinsec. Acesta este secretat de celulele parietale ale mucoasei gastrice și este, ca structură, o glicoproteină. Acțiunea factorului intrinsec constă în fixarea, la nivelul jejunului, a vitaminei B_{12} , cu care formează un complex care este transportat pînă la nivelul ileonului distal; aici vitamina B_{12} este preluată, în prezența ionilor de calciu, de celulele intestinale și din ele ajunge în sînge, unde se cuplează cu proteinele de transport (transcobalamine). Ileonul distal este deci locul de resorbție a vitaminei B_{12} ; orice afectare sau îndepărtarea chirurgicală a acestuia suprimă resorbția vitaminei B_{12} și are ca urmare apariția unei carențe în această vitamină.

O resorbție a vitaminei B_{12} administrate oral are loc și în absența factorului intrinsec, dar este atât de mică, încît, dacă am dori să obținem în anemia Biermer un efect terapeutic prin administrarea ei perorală, ar fi necesare doze de circa 1 000 $\mu\text{g}/\text{zi}$. Nevoia zilnică de vitamină B_{12} nu este mai mare de 3 μg și este asigurată prin alimente, dintre care mai bogate în vitamina B_{12} sînt rinichiul și ficatul (15—20 $\mu\text{g}/100\text{ g}$), carnea, ouăle, brînzeturile. Din sînge, în care circulă cuplată cu globuline transportoare (transcobalaminele I, II și III), vitamina B_{12} ajunge în organele de depozit, care sînt ficatul, în primul rînd, splina și rinichii. În ultimul timp se acordă o atenție deosebită *hidroxicobalaminei*, substanță care pare să reprezinte forma de depozitare natu-

rală a vitaminei B₁₂. În administrarea intramusculară, hidroxicobalamina se fixează mai puternic pe proteinele serice și tisulare, fapt care are ca urmare o întârziere a eliminării sale urinare și este folosit pentru tratamentul de durată al anemiei Biermer, în care hidroxicobalamina începe să înlocuiască tot mai mult vitamina B₁₂ (ciancobalamina).

Acidul folic este o vitamină din grupul B prezentă în frunzele verzi, drojdia de bere, ciuperci, rinichi, ficat și reprezintă o substanță indispensabilă pentru numeroase bacterii. Acidul folic conține în moleculă sa o pterină, acid p-aminobenzoic și acid glutamic și se găsește în natură sub 5 forme, care se deosebesc după numărul grupelor de acid glutamic din moleculă. Administrarea acidului folic în anemia Biermer, pe cale orală sau parenterală, duce la dispariția aspectului megaloblastic medular și sanguin și la ameliorarea celorlalte simptome și semne, la fel ca și vitamina B₁₂, cu excepția tulburărilor nervoase, care sînt chiar agravate. Nevoile zilnice de acid folic nu sînt încă complet precizate, dar se apreciază a fi între 5 μg și 0,2 mg. Resorbția sa se face la nivelul intestinului subțire, iar organul principal de depozit este ca și pentru vitamina B₁₂, tot ficatul.

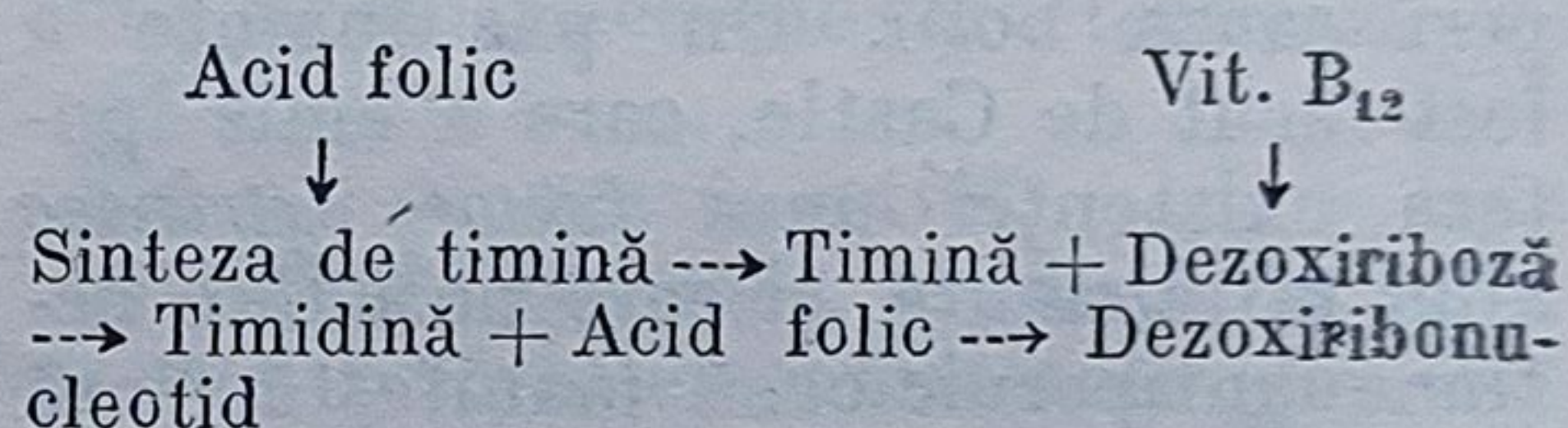
Forma biologic activă a acidului folic este *acidul folinic* (*citrovorum factor*); pentru producerea sa din acidul folic este necesară vitamina C.

Carența de acid folic duce experimental și la om la importante tulburări metabolice, printre care este și boala cunoscută sub denumirea de sprue. Natura intimă a perturbării eritropoiezei care rezultă din carența de vitamine antimegaloblastice (vitamina B₁₂ și acidul folic) nu este cunoscută în totalitate.

Din cercetările de pînă acum rezultă că vitamina B₁₂ și acidul folic — respectiv forma sa activă, acidul fo-

linic — intervin în calitate de cofermenți activi în sinteza acidului dezoxiribonucleic de care depinde maturarea celulară. Aceasta este condiționată de încărcarea nucleului cu timidină și alte nucleozide (baze azotate + pentoză), care combinîndu-se cu acidul fosforic, dau nucleotide, care, la rîndul lor, polimerizîndu-se formează acizii nucleici.

Acidul folinic și vitamina B₁₂ intervin în sinteza bazelor azotate purinice sau pirimidinice și în formarea nucleotizilor. Astfel timina, baza pirimidinică a timidinei, nu poate fi sintetizată decît în prezența acidului folic, iar unirea timinei cu dezoxiriboza pentru a da timidina are loc numai în prezența vitaminei B₁₂:



Carența de vitamină B₁₂ și de acid folic provoacă o sinteză deficitară a timidilatului — metabolit intermediar în sinteza timinei.

Anemia Biermer constă deci, în ultimă analiză, dintr-o perturbare gravă a metabolismului acizilor nucleici cu inhibiția sintezei acidului dezoxiribonucleic, de care depinde maturarea celulelor tinere și care se traduce morfologic prin apariția megaloblaștilor. În aceștia, durata sintezei acestui acid net prelungită asigură un proces de maturare mult mai lung decît cel al eritroblaștilor, fapt care permite ca, cu toată tulburarea metabolică, producerea elementelor roșii, deși profund alterată, să aibă totuși loc. Megaloblastoza reprezintă deci o modalitate de adaptare a eritropoiezei la condițiile metabolice anormale create de deficitul de vitamină B₁₂ și de acid folic. Megalocitele, avînd o perioadă mai lungă de formare, se încarcă cu mai multă hemoglobină decît eritrocitele normale, astfel încît concen-

trarea hemoglobinei în megalocit, cit și valoarea globulară sînt crescute.

Cercetări experimentale au arătat că deficitul de vitamină B_{12} și de acid folic produce tulburări funcționale de care suferă, mai mult sau mai puțin, toate celulele corpului, în raport cu gradul lor de proliferare și de activitate metabolică. Anemia Biermer trebuie deci considerată ca o boală generală, în care hematopoieza este predominant tulburată, uneori singurul afectat fiind sistemul nervos.

Determinări de ferocinetică au arătat că activitatea eritropoietică totală a măduvei osoase este crescută aproape de trei ori, dar numai o mică parte din fier este prezent în eritrocite. Există o disproporție însemnată între numărul mare de elemente roșii tinere și numărul mic de globule roșii mature. După administrarea vitaminei B_{12} , fierul trece repede din măduvă și din țesuturi în eritrocite. Prin aceasta nu se produce o creștere a eritropoiezei totale, ci se normalizează formarea efectivă de globule roșii.

În ultimii ani, unele cercetări au pus în discuție relația anemiei Biermer cu procesele imunitare. În serul bolnavilor cu anemie Biermer au fost identificați anticorpi anti-factor intrinsec și anti-mucoasă gastrică, care au fost găsiți și la circa 20% din rudele acestor bolnavi, ceea ce face să se presupună că producția lor este controlată de o genă dominant-autozomală. Au fost identificați, de asemenea, anticorpi anti-mucoasă gastrică și anti-tiroidieni, fixatori de complement, la bolnavi cu anemie Biermer, cit și la bolnavi cu afecțiuni tiroidiene. Cercetări clinice sugerate de aceste observații au dus la constatarea, la bolnavii cu anemie Biermer, a unei frecvențe crescute a tulburărilor funcționale sau afecțiunilor tiroidiene, adesea latente.

În studii cromozomiale făcute pe culturi de măduvă osoasă recoltată de

la bolnavi cu anemie Biermer au fost găsite frecvent și unele anomalii: reducerea numărului de cromozomi la 44, prezența unui cromozom D și fragmentări cromozomiale — anomalii care dispar prin tratamentul cu vitamină B_{12} .

Anatomie patologică. Modificări importante de ordin macroscopic și microscopic se găsesc în numeroase organe și țesuturi. Ele constau în:

a) Modificări care țin de fondul bolii: ele aparțin tubului digestiv și sînt reprezentate de atrofia papilelor mucoasei linguale și de atrofia glandulară constantă a mucoasei gastrice, cu dispariția aproape completă a celulelor principale și marginale.

b) Modificări în legătură cu anemia: toate organele, cu excepția măduvei osoase, a splinei și a mușchilor striati, sînt palide. În celulele din parenchimul unor organe (ficat, rinichi) se observă o degenerescență grasă.

c) Modificări în legătură cu hematopoieza normală: hiperplazie megalo-blastică a măduvei osoase, oasele sînt mai moi, cu corticala subțiată și spongioasă și cu spongioasa atrofiată.

d) Modificări în legătură cu distrucția crescută de eritrocite, reprezentate de apariția de hemosiderină în cantitate mare, care se depune în diverse organe (hemosideroză hepatică, splenică, renală).

e) Modificări în sistemul nervos central: acestea sînt localizate în cordoanele posterioare și laterale ale măduvei (mieloză funiculară) și mai rar în nervii periferici și în substanța albă din encefal. Ele constau în degenerare mielinică, fragmentarea cilindrachșilor și proliferarea nevroglică. Modificări degenerative apar și în ganglionii spinali, în ganglionii celiaci și în plexurile Meissner și Auerbach.

Leziunile nervoase sînt reversibile prin tratament instituit în stadiile inițiale ale bolii, dar mai tîrziu ele devin definitive.

Simptomatologie. *Începutul* bolii este insidios, cu simptome care reflectă anemia: oboseală, dispnee de efort, amețeli, vijlieturi în urechi; se mai adaugă și tulburări digestive, care uneori pot preceda cu ani anemia: anorexie, arsuri ale limbii, plenitudine abdominală, diaree.

Alteori, tulburările neurologice pot fi observate de la început: parestezii și dureri la nivelul membrelor, diminuarea simțului vibrațiilor.

Uneori, tulburările pot fi de ordin circulator, simulând o cardiopatie ischemică sau o insuficiență cardiacă; alteori, sugerează prezența unui neoplasm sau a unei infecții.

În *perioada de stare* aspectul bolnavului este uneori caracteristic: paloare cu tonalitate subicterică a tegumentelor și mucoaselor — mai rar chiar icter —, infiltrație edematoasă a feței sau edeme ale membrelor inferioare, adesea o hiperpigmentare a pielii, mai pronunțată pe fața dorsală a degetelor de la mâini și picioare, asociată uneori cu zone de vitiligo. Părul este uscat, are tendință la cădere, unghiile sînt sfărîmicioase. Bolnavii au adesea o stare subfebrilă sau febrilă („febră anemică”), atribuită unor produse pirogene rezultate din distrucția crescută a eritrocitelor.

În *fazele mai înaintate*, se notează adesea un contrast frapant între aspectul fizic bine conservat — uneori cu obezitate prezentă — și starea de sfîrșeală, de adinamie a bolnavului.

Manifestările cele mai importante ale anemiei Biermer sînt de ordin digestiv, nervos și sanguin, fapt care a făcut să se descrie trei sindroame: *digestiv, neurologic și hematologic*.

Sindromul digestiv este constituit din:

— glosită cu atrofie papilară a mucoasei bucale, întîlnită în circa 55% din cazuri. Limba apare roșie, netedă, depapilată, cu un luciu sticlos (glosita

Hunter). Bolnavii au arsuri și parestezii linguale;

— uneori modificări ale mucoasei esofagiene, cu disfagie similară cu cea întîlnită în sindromul Plummer-Vinson din anemiile feriprive;

— tulburări dispeptice diverse: anorexie, greață, pirozis, senzația de plenitudine și greutate epigastrică, uneori vărsături;

— tulburări ale secreției gastrice, care constau într-o achilie histaminorezistentă, dispariția pepsinei și a factorului intrinsec, care este indispensabil pentru resorbția vitaminei B₁₂; punerea sa în evidență se realizează pe cale indirectă, prin testul Schilling. Anaclorhidria sau achilia pot preceda cu mulți ani apariția bolii clinice;

— diaree, întîlnită în circa 50% din cazuri, și mai rar dispepsii cu scaune grase;

— popularea cu bacterii a stomacului și intestinului proximal, consecutivă absenței acidului clorhidric; se găsesc în mod curent *Escherichia coli*, streptococi și stafilococi, *B. lactic aerogenes*;

— prezența în aproape 50% din cazuri a unei insuficiențe pancreatice exocrine, care poate explica unele tulburări dispeptice întîlnite la acești bolnavi.

Examenenele radiologice și gastroscopice pun în evidență atrofia mucoasei gastrice. Cu o frecvență semnificativă apar în cursul bolii *polipi și carcinome gastrice* (în circa 12% din cazuri). Ficatul și splina pot fi moderat mărite.

Sindromul neurologic (*sindromul neuro-anemic*), foarte frecvent și grav înainte de era hepato-și vitaminoterapiei, este întîlnit mult mai rar astăzi în toată complexitatea sa, din cauza frecvenței și precocității tratamentului cu vitamina B₁₂, administrată adesea cu caracter simptomatic de „reconstituent” fără ca să fie cunoscută adevărata natură a tulbu-

rărilor pentru care consultă bolnavul, adesea greșit considerat ca „nevrotic“.

Și manifestările neurologice pot fi precoce, precedând uneori cu ani modificările hematologice. Dintre tulburările neurologice, care se întâlnesc până la 90% dintre bolnavi, predomină, ca manifestări subiective: paresteziile, slăbiciunea motorie și tulburările de mers, iar ca semne obiective: tulburările sensibilității profunde, ataxia, semnele piramidale și dispariția unor reflexe. Tot pe linia frecvenței a fost descrisă o triadă simptomatică, constituită din parestezii, tulburări ale sensibilității profunde și slăbire motorie.

Paresteziile sînt simetrice și reprezentate de furnicături, amețeli, fulgurații, senzația de frig la nivelul membrilor. Dintre tulburările sensibilității profunde este notată, adesea chiar în stadiul de debut, dispariția senzației de vibrație, pusă în evidență cu ajutorul diapazonului. Uneori leziunile nervoase, avînd o localizare topografică distinctă, pot realiza aspecte clinice particulare, cu următoarele semne de localizare:

- semne de leziuni în cordoanele posterioare (*sindrom pseudotabetic*): disociere între sensibilitatea profundă alterată și cea superficială, ușor sau deloc modificată; tulburări de coordonare, cu ataxie, dispariția reflexelor osteotendinoase; semnul Romberg pozitiv;

- semne de leziuni în cordoanele laterale (*sindrom piramidal*): exagerarea reflexelor, semnul Babinski pozitiv, hipertonie, uneori paraplegie spastică.

Cînd leziunile medulare sînt foarte intense, ele pot realiza un *sindrom de secțiune medulară*, cu paraplegie, paralizii ale vezicii, escare.

Dintre tulburările nervoase periferice au fost descrise tulburări polinevritice și atrofii ale nervului optic.

În unele cazuri apar și tulburări psihice (*sindrom neuropsihic*), uneori precedînd și ele semnele hematologice, astfel că se poate discuta producerea lor în legătură cu carența de vitamină

B₁₂, și nu direct cu anemia: tulburări de atenție și concentrație, agitație, stări depresive, maniacale sau paranoide, halucinații auditive și chiar demență. Au fost descrise și modificări electroencefalografice, în special ale ritmului alfa, apărînd înaintea semnelor hematologice, care dispar prin tratament cu vitamina B₁₂.

Sindromul hematologic. Numărul eritrocitelor poate atinge valori foarte scăzute: 800 000 — 700 000/mm³, hematocritul fiind și el scăzut corespunzător. Valoarea globulară este supraunitară. Anizocitoza, poikilocitoza și policromazia sînt constante. Eritrocitele au un diametru mai mare (8—9 μ) cu variații însemnate (microcite până la 5—6 μ și megalocite până la 12—14 μ).

Toate dimensiunile eritrocitului sînt crescute: fiind vorba de o macrocitoză reală, volumul eritrocitelor variază între 100 și 140 μ³.

Tipică pentru anemia Biermer este apariția *megalocitelor* — hematii mari, de obicei ovale și mai intens colorate. Uneori pot apărea în sînge și forme roșii tinere, din seria megaloblastică sau normoblastică. *Durata de viață* a eritrocitelor este scurtată, variînd între 27 și 75 de zile, fapt care explică prezența unor *semne de hemoliză*: subicter, creșterea bilirubinei libere în ser și a eliminării de corpi urobilinici în urină și fecale, creștere a cărei importanță reală apare, mai ales, dacă este pusă în relație cu valorile scăzute de hemoglobină din sîngele periferic. Reticulocitele sînt adesea în număr redus în cazurile netratate, datorită scăderii capacității eritropoietice a măduvei osoase. Modificări caracteristice prezintă și leucocitele și trombocitele. Leucocitele scad ca număr pînă la 3 000/mm³ și prezintă modificări calitative: celulele sînt mai mari și arată o hipersegmentare a nucleului pînă la 6—7 segmente (deviere la dreapta a formulei Arneth), interpretată ca exprimînd o îmbătrînire a celulei.

Numărul trombocitelor este și el moderat scăzut (150 000—50 000/mm³ fără însă ca să producă manifestări hemoragice.

Măduva osoasă este profund modificată în cazurile netratate. Ceea ce predomină este hiperplazia intensă a seriei roșii, numărul formelor tinere putând fi crescut de 10—30 de ori. Între acestea predomină *megaloblaștii* și formele tinere-promegaloblaștii. Celulele acestea au până la 17—20 μ diametru, o protoplasmă albastră și în nucleu o rețea fin granulată de cromatină și 2—3 nucleoli slab vizibili. Predominanța acestor celule intens bazofile conferă măduvei megaloblastice aspectul denumit „măduvă albastră”. Megaloblaștii prezintă adesea o disociere de maturare nucleoplasmatică. Geneza megaloblaștilor este interpretată ca fiind în legătură nu atât cu o *oprire în maturare*, cât cu o *oprire în diviziunea celulară*. Megaloblaștii din anemia Biermer nu au nimic comun cu celulele roșii cu denumire similară din cursul perioadei embrionare. Pe lângă seria megaloblastică, se întâlnesc și elemente ale seriei eritroblastice. Seria albă medulară prezintă modificări particulare, cu apariția unor forme gigante, mai ales metamielocite și nesegmentate cu diametrul până la 80 μ , cu nuclei mari, cu forme bizare. Megacariocitele sînt în număr redus și au adesea un nucleu hipersegmentat. Aspectul măduvei osoase descris este caracteristic pentru toate anemiile megaloblastice și constituie cel mai important semn de diagnostic diferențial pentru recunoașterea lor.

Examenle de laborator mai pun în evidență și alte modificări:

- accelerarea vitezei de sedimentare a eritrocitelor;

- creșterea bilirubinei libere (indirecte) în ser (2—3 mg%), care conferă serului o culoare galbenă;

- creșterea marcată a eliminării zilnice de stercobilinogen în fecale

(până la 600—800 mg, față de 70—250 mg, cât este normal);

- fierul seric este adesea crescut în cazurile netratate, cifra sa revenind la normal prin tratamentul cu vitamina B₁₂;

- modificări ale lipidelor plasmatice: scăderea lipidelor totale, a colesterolului, fosfolipidelor și a α_1 — lipoproteinelor;

- modificări ale proteinelor plasmatice (hipoproteinemie, disproteinemie);

- modificări ale factorilor de coagulare (scăderea protrombinei și adesea și a proconvertinei), observate în aproape jumătate din cazuri;

- scăderea cantității de sînge circulant, datorită scăderii eritrocitelor și deci proporțională cu anemia;

- creșterea unor enzime serice: a lacticdehidrogenazei și a izoenzimelor I și II ale ei în special, a aldolazei, glucozo-6-fosfatdehidrogenazei;

- scăderea importantă a concentrației de vitamină B₁₂ în ser, determinare care însă, din cauza dificultăților tehnice, nu se folosește în practică.

Diagnostic. În perioada inițială a bolii sau la bolnavii tratați simptomatic cu vitamină B₁₂, fără o prealabilă precizare a diagnosticului, acesta întîm-pină dificultăți. În primul caz, concentrarea atenției asupra tulburărilor stării generale (astenie, fatigabilitate, indispoziție, febră), asupra tulburărilor digestive sau nervoase — care sînt adesea foarte precoce — sau asupra subicterului poate orienta greșit diagnosticul spre o afecțiune care alterează starea generală (neoplasm, infecție cu etiologie obscură), spre o afecțiune digestivă sau neurologică (tabes, scleroză în plăci) sau, în sfîrșit, spre un icter. De aceea este indicat ca la persoanele peste 50 de ani cu astfel de tulburări să se procedeze la un examen hematologic minuțios și la o explorare a secreției gastrice. Dacă aceste examene oferă argumente pozitive pentru o anemie Biermer, se vor efectua examenle

de laborator necesare precizării diagnosticului: mielograma, bilirubinemia, sideremia.

Dificultăți mai serioase de diagnostic pot surveni la bolnavi cu anemie Biermer tratați, fără precizarea diagnosticului, cu diverse vitamine, printre care și vitamina B₁₂, în scop așa-zis „reconstituant”. Tratamentul acesta, simptomatic și nesistematizat, modifică parțial tabloul clinic și hematologic al bolii și-l face uneori de nerecunoscut la un examen ulterior. În acest caz este necesară o investigație clinică și de laborator minuțioasă, pentru a elimina unele anemii sau alte boli care ridică probleme de diagnostic diferențial:

— Anemiile hemolitice au comun cu anemia Biermer unele semne de hemoliză (hiperbilirubinemia indirectă, eliminarea crescută de urobilinogen în urină și fecale), dar se deosebesc prin aspectul diferit al măduvei osoase și absența anaclorhidriei sau a achiliei gastrice. Asemenea dificultăți de diagnostic apar în cazurile de anemie Biermer în care semnele de hemoliză sînt foarte marcate.

— Anemiile feriprive, care evoluează și ele deseori cu anaclorhidrie, se deosebesc totuși prin aspectul eritrocitului, hipocromie, lipsa megalomacrocitozei sanguine și a megaloblastozei medulare.

Triada sanguină a anemiei Biermer — anemie + leucopenie + trombocitopenie — este întâlnită și în unele forme de leucoză acută.

În acestea însă mielograma are cu totul alt aspect.

— Cancerul gastric, a cărui frecvență mai crescută în cursul anemiei Biermer a fost menționată, poate crea un tablou de aspect biermerian. Diagnosticul va fi precizat prin examenul radiologic gastric, gastroscopie cu eventuală biopsie, hipocromia anemiei.

— Prezența unei anemii macroci-

plet, multe dintre anemiile macrocitare putînd fi și simptomatice în cadrul diverselor afecțiuni: după hemoragii acute (datorită numărului mare de reticulocite), în unele anemii hemolitice ereditare nesferocitare, în unele anemii dobîndite, în anemia aplastică, anemii toxice produse de plumb, benzol, aur, după iradiieri cu raze Röntgen sau cu radium, în hepatopatii cronice, unele tumori (gastrice, pancreatice).

— Alte anemii megalomacrocitare, cum sînt cele din sarcină, botriocefaloză, după rezecții gastrice, carențe nutriționale. În astfel de cazuri ancheta etiologică va putea depista cauza reală și va fi completată cu examenul secreției gastrice și mielogramă. În cazuri foarte rare, cînd examenele de mai sus nu lămuresc diagnosticul, se mai poate recurge la *testul Schilling* care studiază resorbția vitaminei B₁₂ și eliminarea ei prin rinichi și fecale cu ajutorul vitaminei B₁₂ marcate radioactiv cu ⁶⁰Co. Acest test constă în administrarea orală a unei cantități de vitamină B₁₂ marcate cu ⁶⁰Co și urmărirea radioactivității în urină și fecale după 24 de ore. La subiectul normal care posedă factor intrinsec, vitamina B₁₂ se resoarbe în sînge și se elimină după 24 de ore în urină într-o proporție mai mare de 10% din cantitatea administrată (10—20%) (radioactivitate crescută a urinei). La bolnavul cu anemie Biermer, în lipsa factorului intrinsec, vitamina B₁₂ nu se resoarbe în sînge decît extrem de puțin și în consecință eliminarea urinară este neglijabilă (sub 2% din doza orală); în schimb, crește cantitatea eliminată prin fecale (radioactivitate crescută a fecalelor).

Evoluție. Înainte de era hepatoterapiei și a vitaminoterapiei, anemia Biermer avea o evoluție gravă, cu exitus după 2—3 ani, de unde și denumirea de anemie pernicioasă sub care era cunoscută, astăzi ieșită din uz. Evoluția și prognosticul bolii au fost

*Hyperbilirubinemia. Hyperlipemia.
Lipemia.
Hyperglucemia
Hipoproteinemia.
Anemia.*

complet schimbate prin introducerea tratamentului cu ficat și ulterior cu vitamină B₁₂. În prezent, terapia specifică bine condusă permite o normalizare durabilă a tablourilor clinic și sanguin, bolnavii corect tratați având aceeași medie a duratei de viață ca și persoanele sănătoase. O excepție o reprezintă bolnavii diagnosticați tardiv, cu complicații grave neurologice ireversibile și cei la care apare o a doua boală, din cele întâlnite mai frecvent în cursul evoluției bolii (cancer gastric, diabet, tulburări circulatorii, tromboze, embolii).

Numai achilia gastrică și tulburările nervoase, având ca substrat leziuni definitive, care se întâlnesc în perioade tardive ale bolii netratate, rămân nemodificate.

Cu o frecvență mai mare decât la normali, s-a înregistrat apariția cancerului gastric, care este pus în legătură cu gastrita atrofică prezentă în această boală. De aceea este indicat ca bolnavii cu anemie Biermer să fie supuși periodic (la intervale de 6 luni — 1 an) unui examen radiologic gastric, pentru depistarea precoce a unui eventual carcinom gastric.

Complicațiile care pot agrava evoluția bolii sînt infecțiile ce apar pe un organism cu rezistență scăzută și insuficiența cardiacă dreaptă, produsă prin alterări dismetabolice miocardice. Cu o frecvență mai mare a fost semnalată apariția în cursul anemiei Biermer și a altor boli: diabet zaharat, tulburări circulatorii (tromboze, embolii), afecțiuni tiroidiene.

Prognosticul, altădată fatal, a devenit astăzi favorabil, grație tratamentului cu vitamina B₁₂. În ceea ce privește prognosticul de durată, el depinde de regularitatea cu care bolnavul urmează tratamentul de întreținere.

Tratament. Anemia Biermer beneficiază în prezent de o terapie patogenică extrem de eficace, reprezentată

de administrarea intramusculară de vitamină B₁₂.

Obiectivele tratamentului constau în: normalizarea numărului de eritrocite, dispariția megalomacrocitozei, ameliorarea tuturor simptomelor și semnelor și redresarea stării generale a bolnavului, pentru a fi redat muncii.

În aplicarea tratamentului se vor avea în vedere următoarele reguli cu caracter general:

— Bolnavii vor sta la pat atît timp cît valoarea hemoglobinei este sub 6,5 g% sau dacă și alte condiții impun aceasta (insuficiență cardiacă, dureri anginoase, dispnee).

Numai după ce reticulocitoza a fost urmată de o creștere a eritrocitelor circulante și hemoglobina a atins sau a depășit valoarea de 8 g%, bolnavul este autorizat să părăsească patul și să continue tratamentul ambulatoriu.

— Se vor practica numărători repetați ale reticulocitelor, în scopul urmăririi eficacității tratamentului administrat.

— Nu se va permite bolnavului să-și reia ocupațiile, atît timp cît eritrocitele nu au ajuns aproape de 4 000 000/mm³ și hematocritul nu este în jur de 45 %.

— Numărul eritrocitelor nu trebuie să scadă sub 4 500 000 și hemoglobina sub 90 %, deoarece sub aceste valori se pot dezvolta leziuni degenerative medulospinale.

— Tratamentul va fi urmat indefinit, în mod intermitent, sub control hematologic periodic.

— Regimul alimentar va fi complet și bogat.

Vitamina B₁₂ este administrată în cazurile obișnuite intramuscular, zilnic, în doză de 50 μg, care după criza reticulocitară poate fi înjumătățită. Dozele mari (1 000 μg), recomandate de unii autori, nu au nici un avantaj, din cauza eliminării lor rapide prin urină. Ulterior, ca doze de întreținere

sînt suficiente 30—50 μg săptămînal sau 100—200 μg la 15—30 de zile.

În cazurile cu complicații neurologice este indicată o creștere a dozelor de vitamină B_{12} , și anume la început 1 000 μg la 1—2 zile și apoi, ca tratament de întreținere, la început tot doze mari (1 000 μg) o dată pe săptămîină, pînă la o dată pe lună și, ulterior, 50 μg pe săptămîină.

Șansa ameliorării tulburărilor neurologice este cu atît mai mare, cu cît tratamentul este instituit mai de timpuriu.

Un progres terapeutic îl reprezintă folosirea formei naturale de depozitare a vitaminei B_{12} — *hidroxicobalamina*, care este reținută mai mult timp în organism și se încorporează mai bine în ficat. Principala ei indicație este în tratamentul de întreținere; s-a arătat că doze de 500—1 000 μg hidroxicobalamina sînt eficace pentru o perioadă de 75—100 de zile, astfel încît 5 doze de 500 μg asigură necesarul de vitamină B_{12} pe timp de 1 an.

În practică, se începe tratamentul cu vitamina B_{12} în dozele menționate și, după normalizarea tabloului sanguin, se trece la tratamentul de întreținere, care poate fi făcut și cu vitamină B_{12} sau, de preferință, cu doze de 500 μg hidroxicobalamina la un interval de 8—10 săptămîni.

Tratamentul de întreținere trebuie urmat indefinit, întreruperea sa avînd ca urmare apariția, după cîteva luni sau cîteva ani, a unei recidive. În tratamentul unei recidive este nevoie de o doză totală mai mare de vitamină B_{12} (2 000—5 000 μg), nu numai pentru a obține remisiunea, ci și pentru restabilirea rezervelor de vitamină B_{12} ale organismului. Această doză totală va fi repartizată în doze de circa 100—200 μg , administrate zilnic timp de 2 săptămîni, după care se trece la tratamentul de întreținere. Încercările de administrare a vitaminei B_{12} pe cale orală nu au dat rezultate, chiar cînd aceasta este asociată

cu un concentrat de factor intrinsec. Recidivele care au apărut la bolnavii tratați astfel au fost puse în legătură cu sensibilizarea bolnavului la factorul intrinsec heterolog (din mucoasa de porc). Administrarea unor doze mari de vitamină B_{12} pe cale orală sau rectală (pe care are loc o resorbție doar de 5%) sînt neeconomice și nu asigură un rezultat sigur.

Efectul administrării de vitamină B_{12} este prompt și, deși este mai evident în măduvă, practic se urmărește în sîngele periferic; în cazul în care el nu apare după 6—8 zile, diagnosticul de anemie Biermer devine îndoielnic și trebuie revizuit.

În măduvă, modificările apar după cîteva ore de la prima injecție de vitamină B_{12} și constau în scăderea progresivă a megaloblaștilor și în înlocuirea lor prin seria eritroblastică normală, la început predominînd eritroblaștii bazofili, apoi cei policromatofili și oxifili. Aspectul măduvei apare complet transformat în 2—8 zile.

În sîngele periferic semnul cel mai net al eficacității terapiei este criza reticulocitară, care începe după 4—6 zile și atinge cota maximă după 6—9 zile. Anizocitoza și poikilocitoza dispar, valoarea globulară se normalizează, numărul și aspectul leucocitelor și trombocitelor revin la normal. O comportare caracteristică o are fierul plasmatic, care începe să scadă după cîteva ore sau zile de la prima administrare de vitamină B_{12} , scădere ce ajunge la 50—60 $\mu\text{g}\%$.

Acidul folic, administrat ca tratament exclusiv, nu a dat rezultate și este chiar contraindicat, deoarece poate agrava leziunile nervoase.

Fierul nu face parte din tratamentul obișnuit al anemiei Biermer. Există însă cazuri — îndeosebi la femei cu rezerve reduse de fier, cu o deficiență ferică mascată însă de eritropoieza redusă din cursul bolii, devenind aparentă în urma regenerării intense de

eritrocite provocate de vitamina B₁₂ — care reclamă administrarea de fier. În asemenea cazuri se produce o epuizare a rezervelor de fier prin consumul sporit al acestui element, datorită creșterii masive a producției de hemoglobină. Urmărirea periodică a HbE sau a valorii globulare în timpul tratamentului cu vitamina B₁₂ permite, atunci când HbE ajunge la 27 μg sau valoarea globulară devine subunitară, sesizarea hipocromiei și impune asocierea unei terapii cu fier, de preferință pe cale parenterală.

Un tratament cu fier este indicat și la bolnavii cu anemie Biermer, la care existența unor alte boli (neoplasm gastric, hemoragii cronice, stări după rezecție gastrică) influențează, în mod negativ, metabolismul fierului. Insuficiența secretorie gastrică și pancreatică poate fi tratată prin administrare de acid clorhidric (Acidopeps^R) și de fermenți pancreatici (Triferment^R, Festal^R).

Perfuziile de sânge sînt indicate numai la începutul tratamentului, în cazul unei anemii grave cu un număr de eritrocite sub 1 000 000/mm³, cu hemoglobină sub 5—6 g% sau cu semne alarmante de insuficiență circulatorie periferică. Se vor practica 1—2 perfuzii de cîte 350—500 ml sânge sau de masă eritocitară. Pe cît posibil, acestea vor fi evitate.

ANEMIILE MEGALOBLASTICE SAU MACROCITARE SECUNDARE

Alături de anemia Biermer există unele anemii cu caractere sanguine și medulare și cu o patogenie asemănătoare, dar care apar secundar, în cursul unor stări patologice sau fiziologice particulare. Aceste anemii simptomatice, denumite uneori și anemii parabiermeriene, dispar de obicei odată cu înlăturarea afecțiunilor sau cauzelor care le-au dat naștere.

Cele mai cunoscute forme de anemii megaloblastice sau macrocitare secundare sînt:

ANEMIA DIN BOTRIOCEFALOZĂ

Apare uneori în cursul infestării cu botriocefal, atunci cînd extremitatea proximală a parazitului se fixează în intestin mai sus decît de obicei; cum zona critică este situată la circa 140—150 cm de la arcada dentară, fixarea peste această zonă produce obișnuit anemia.

Infestarea cu botriocefal este întîlnită la toate vîrstele, chiar la copii sub 1 an. Ea este frecventă în rîndul populațiilor care se hrănesc cu pește, din jurul unor lacuri. Anemia nu apare decît rareori la cei infestați, fapt care pune problema și a intervenției unor factori constituționali în producerea ei. La 500—1 000 de purtători de botriocefal se observă 1 caz de anemie.

Anemia se datorește afinității particulare pe care parazitul o are pentru vitamina B₁₂. Botriocefalul, avid de vitamina B₁₂, sustrage această vitamină introdusă prin alimente și provoacă astfel o tulburare a resorbției acestei vitamine, care se normalizează după îndepărtarea parazitului prin tratament.

Simptomatologia și rezultatele examenelor de laborator sînt asemănătoare celor din anemia Biermer, de care se deosebește prin prezența frecventă a acidului clorhidric în suc gastric.

Semnele hematologice și medulare sînt și ele similare celor din anemia Biermer. Pe lîngă deficitul de vitamină B₁₂ — constant întîlnit nu numai la bolnavii cu anemie, ci și la purtătorii de botriocefal fără anemie —, a fost semnalat adesea și un deficit de acid folic. Dealtfel au fost descrise cazuri de anemie megaloblastică botriocefalică care au răspuns favorabil numai la tratamentul cu acid folic.

Criteriul cert de diagnostic este reprezentat de punerea în evidență a infestării cu botriocefal, prin găsirea ouălor sau proglotelor sale late, caracteristice, care se elimină prin fecale.

Tratamentul cel mai eficace constă în îndepărtarea botriocefalului prin administrare de Niclosamid^R sau Atebrină^R, care duce la dispariția tulburărilor clinice și sanguine. Acestea sînt influențate și prin administrarea vitaminei B₁₂, în aceeași măsură ca și cele din anemia Biermer. Asocierea unui tratament cu fier este deseori necesară. După îndepărtarea parazitului și normalizarea tabloului sanguin, este indicată o urmărire a bolnavului timp de cîteva luni.

ANEMIA MEGALOBLASTICĂ (MACRO-CITARĂ) GRAVIDICĂ

Este observată destul de rar în cursul sarcinii, în care majoritatea anemiilor sînt de tip hipocrom feripriv. Incidența ei este apreciată, după mai multe statistici, între 0,1 și 2,8% din totalitatea sarcinilor. De obicei apare la multipare, în ultimele trei luni ale sarcinii și este precedată, uneori, de stări infecțioase sau de toxemie gravidică.

Apariția acestei anemii a fost atribuită unor cauze diverse: sustragere de vitamină B₁₂ și acid folic de la mamă de către făt, carențe alimentare și deficite proteice, întîlnite mai mult în țările tropicale, factori constituționali. Nivelul vitaminei B₁₂ în ser nu este modificat și resorbția ei nu este tulburată. În schimb, în multe cazuri s-au pus în evidență tulburări în resorbția de acid folic și existența unui deficit în acest acid.

Simptomatologia este asemănătoare celei din anemia Biermer. Febra și edemele sînt mai frecvent întîlnite, în schimb o achilie gastrică nu este găsită decît la o treime din bolnave, iar manifestările nervoase sînt excepționale.

Tabloul hematologic este și el de tip biermerian, dar modificările morfologice sînt mai puțin constante. Se observă adesea prezența laolaltă în sîngele periferic de eritrocite cu o încărcare mai mare sau mai redusă de hemoglobină — semn care pledează și pentru un deficit de fier concomitent. Se remarcă tendința la recidivă a acestei anemii cu prilejul sarcinilor ulterioare, ceea ce nu contraindică însă sarcina și nici nu constituie o indicație de întrerupere a acesteia.

Tratamentul constă în administrarea de acid folic 20 mg/zi, care produce vindecarea aproape în toate cazurile, spre deosebire de vitamina B₁₂, care este inefficientă. Cînd există și o componentă hipocromă periferică, asocierea unui tratament cu fier este indicată. La gravidele care în decursul unor sarcini anterioare au avut o asemenea anemie, se poate administra, cu titlu preventiv, o terapie combinată de acid folic și vitamina B₁₂.

ANEMIA MEGALOBLASTICĂ (MEGALOCITARĂ) DE CAUZĂ GASTRICĂ ȘI INTESTINALĂ

În unele afecțiuni gastrice, cum sînt gastrita cronică atrofică și în special cancerul gastric întins, au fost descrise uneori anemii megaloblastice secundare.

Pentru producerea unei asemenea anemii o importanță mai mare o are însă *rezeția gastrică* totală sau parțială, care poate provoca tulburări în resorbția vitaminei B₁₂. Aceste tulburări sînt în funcție și de porțiunea din stomac rezecată. Resorbția vitaminei B₁₂ este tulburată cel mai mult după rezeția corpului stomacului, mai puțin după rezeția fundică și cel mai puțin după rezeția antrului. Pe lîngă tulburarea resorbției vitaminei B₁₂, apar tulburări și în resorbția de acid folic, care au adesea ca urmare și un deficit în acest acid. Frecvența

aparitiei unei anemii megaloblastice după o rezecție gastrică este divers apreciată, statistici diferite dând cifre ce variază între 1 și 30%. Această frecvență este în funcție și de boala primară care a determinat rezecția. Anemia apare mai rar după rezecțiile pentru ulcer duodenal, ceva mai frecvent după rezecțiile pentru ulcer gastric și mai frecvent la bolnavii rezecați pentru un cancer gastric. În general se ivește după mai mulți ani de la operație (5—17 ani), în funcție atât de tulburarea de resorbție apărută, cât și de capacitatea depozitelor de vitamină B₁₂ din organism în momentul operației.

Tratamentul este în general similar celui indicat în anemia Biermer. Pe lângă vitamina B₁₂, este indicată și o asociere de acid folic, vitamină C și vitamine din grupul B. După rezecțiile gastrice totale se pot administra, periodic, cu caracter preventiv, după 1—2 ani, doze mici de vitamina B₁₂.

Anemii megaloblastice sau macrocitare au fost rareori semnalate și în herniile hiatale, ptoza gastrică, în stenozele și anastomozele de intestin subțire, în fistulele gastrojejunocolice, ele datorându-se tulburării resorbției vitaminei B₁₂ și, uneori, și a acidului folic. Acestea răspund favorabil la administrarea de vitamină B₁₂ și de acid folic. Apariția unor remisii hematologice după un tratament cu Tetracilină a pus în discuție posibilitatea producerii anemiei datorită unei flore intestinale modificate patologic, care ar sustrage organismului cantități variabile de vitamină B₁₂ și acid folic.

ANEMIILE MEGALOBLASTICE (MACRO-CITARE) NUTRIȚIONALE

Acest tip de anemii au fost descrise în următoarele boli:

— sprue — boală tropicală caracterizată prin glosită, tulburări de ab-

sorbție intestinală cu diaree, steatoree și slăbire cu emaciere;

— steatoree — stări caracterizate prin evacuarea unor scaune conținând multe grăsimi; ele pot fi semnalate în diverse afecțiuni: sprue netropical, boala celiacă (Gee-Herter), întâlnită la copii între 6 luni și 4 ani, boala Whipple (lipodistrofia intestinală) și în alte forme ale sindromului de malabsorbție.

Etiopatogenia acestor anemii este variată. În sprue tropical, cauza principală este un deficit de acid folic de origine probabil carențial-alimentară, pe lângă care s-a mai descris și posibilitatea unei disbacterii intestinale, cu un dezechilibru între bacteriile care fac sinteza și cele care degradează acidul folic.

În sprue netropical și boala celiacă, cauza ar fi reprezentată de o intoleranță sau o acțiune toxică a glutenului sau a gliadinei.

Tratamentul acestor anemii constă, în primul rând, în corectarea afecțiunii de bază și în administrarea de acid folic asociat cu vitamina B₁₂ și vitamine din grupul B.

În sprue netropical și, mai ales, în boala celiacă este necesară înlăturarea glutenului din alimentație. Au fost comunicate rezultate satisfăcătoare și după administrarea de ACTH sau corticosteroizi.

Anemia macrocitară alimentară (anemia megalocitară tropicală) cu caracter hipercrom, asemănătoare anemiei Biermer, a fost descrisă în rândul unor populații cu carențe alimentare din regiunile tropicale. Apare frecvent la gravide și este asociată adesea și cu un deficit de fier. La producerea ei participă deficite combinate de vitamină B₁₂, acid folic, fier și proteine.

Tratamentul constă în: instaurarea unui regim bogat în proteine, administrarea de vitamină B₁₂, acid folic, vitamina C, drojdie de bere.

În cursul pelagrei apare, uneori, o anemie megalocitară, la producerea căreia ar participa carențe combinate de triptofan, vitamina C, fier și acid folic. Toate aceste substanțe trebuie administrate în asociere cu nicotinamida (500 mg/zi).

Anemia megaloblastică prin lapte de capră a fost descrisă la sugarii hrăniți exclusiv cu lapte de capră și are un tablou sanguin asemănător celui din anemia Biermer. Răspunde favorabil la tratamentul cu vitamina B₁₂, acid folic, vitamina C și alimentarea cu lapte de vacă.

ANEMII MEGALOBLASTICE SECUNDARE RARE

Au mai fost descrise anemii în cursul unor boli:

- unele ciroze hepatice;
- colită ulceroasă;
- hemocromatoză, în care apar tulburări de resorbție a acidului folic consecutive unei hemosideroze a mucoasei intestinale;
- pancreatite cronice;
- hemopatii maligne: leucemii acute, eritroleucemii, leucemii cronice, plasmocitoame;
- în timpul sau după administrarea unor medicamente;
- în cursul unui tratament cu preparate antiepileptice (derivați hidantoinici sau barbiturice);
- după administrarea de Daraprim (Pirimetamin), folosit în malarie și toxoplasmoză.

ANEMIILE HEMOLITICE

Se numesc hemolitice anemiile ce apar în urma unei distrugerii exagerate de hematii în interiorul organismului. Durata medie de viață a unei hematii este de 120 de zile. La un adult normal dispare deci în fiecare zi $1/120$ din cantitatea de hematii circulante (la un adult de 70 kg, aproximativ 25 ml hematii), care sînt înlocuite de hematii noi produse de măduva hematopoietică. Aceste hematii noi pot fi recunoscute prin colorarea vitală cu *brillant-cresylblau* și se numesc reticulocite.

Fiziologic, dispariția din circulație a hematiilor îmbătrînite este datorită, pe de o parte, reducerii treptate a mecanismului enzimatic ce le asigură glicoliza aerobă și, pe de altă parte, alterării progresive a membranei celulare, secundară traumatismului suferit în circulație. Hematiile îmbătrînite sînt distruse la nivelul sistemului reticulohistiocitar, în special în splină.

Măduva hematopoietică normală își poate spori de 6—8 ori capacitatea de a forma hematii, deci procesul de hemoliză poate crește de 6—8 ori față de normal, fără a apărea anemia. Cînd această limită este depășită,

cînd viața medie a globulelor roșii circulante scade sub $1/8$ din cea normală (sub 15 zile) apare anemia.

Cauzele care, în stare patologică, scad rezistența hematiilor și le scurtează durata de viață au fost grupate în *corpusculare* (propriei hematiilor) și *extracorpululare*.

Anemiile hemolitice corpusculare sînt cel mai adesea ereditare, constituționale (sferocitoza, anemii hemolitice nesferocitare prin enzimopatii, hemoglobinopatiile, talasemia), și rareori dobîndite (hemoglobinuria paroxistică nocturnă).

Anemiile hemolitice extracorpululare sînt de obicei dobîndite în cursul vieții (anemii hemolitice imune, anemii prin agenți infecțioși sau toxici, prin agenți fizici, anemii hemolitice microangiopatie în cadrul diverselor boli) și extrem de rar congenitale (sindromul Kassabach-Merritt sau mezangiomul cavernos).

Procesul de hemoliză poate avea loc *intravascular* sau *extravascular*.

În *hemoliza intravasculară* liza hematiilor se face brutal și în circulație apare brusc o cantitate mare de hemoglobină, așa cum se întîmplă în accidente hemolitice posttransfuzionale

prin incompatibilitate de grup sanguin. Hemoglobina liberată depășește posibilitățile de fixare a haptoglobinei serice și se elimină prin urină, careia îi conferă o culoare roșie-închisă.

În *hemoliza extravasculară* — proces întâlnit în sferocitoza ereditară sau anemiile hemolitice cu anticorpi la cald — distrugerea hematiilor este mai lentă și are loc la nivelul sistemului reticulohistiocitar: splină, ficat, măduva osoasă. În acest tip de hemoliză există splenomegalie, ca urmare a hiperfuncției acestui organ. Splina oprește în mod selectiv și hematiile cu structură alterată printr-o tulburare congenitală a membranei sau a structurii hemoglobinei. În cadrul acestui proces de sechestrare splenică macrofagele proliferază și dobândesc și proprietatea de a elabora lizine cu rol în producerea unei hemolize intrasplenice exagerate.

În anemiile hemolitice produse de prezența anticorpilor compleți anti-globul roșu, hematiile pe suprafața cărora se fixează acești anticorpi sînt captate și distruse în special la nivelul celulelor Kupffer din ficat și mai puțin la nivelul altor celule ale sistemului reticulohistiocitar.

Prima etapă în diagnosticul unei anemii hemolitice este evidențierea *sindromului hemolitic*, comun tuturor formelor acestui tip de anemie. Sindromul hemolitic este format din simptome, semne clinice și semne de laborator, dintre care cele mai importante sînt următoarele:

1. *Simptome și semne de anemie (sindrom anemic)*. Sindromul anemic este din punct de vedere subiectiv asemănător celui întâlnit în alte anemii și simptomatologia lui depinde de intensitatea anemiei, care poate fi discretă sau foarte severă, și de viteza de instalare a acesteia. Când procesul hemolitic este brutal, apar frison, febră, dureri abdominale simulînd abdomenul acut și, uneori,

stare de șoc. În unele cazuri anemia apare brusc prin crize aplazice medulare legate de infecții supraadăugate sau de administrarea unor medicamente ce deprimă funcția medulară și are caracter trecător.

2. *Splenomegalia* este întâlnită foarte frecvent: splinele cele mai mari caracterizează anemia sferocitară.

3. *Creșterea numărului de reticulocite* în sângele periferic indică o producție medulară crescută de hematii, secundară hemolizei exagerate. Reticulocitoza este prezentă în sindromul hemolitic, chiar dacă anemia este discretă sau absentă. Intensitatea reticulocitozei este în funcție de integritatea măduvei osoase și este cu atît mai mare, cu cît procesul de hemoliză este mai crescut.

4. *Morfologia sîngelui și a măduvei osoase*. a) În frotiurile de sînge colorate trebuie apreciate diametrul, forma și conținutul în hemoglobină al hematiilor; prin colorare cu violet de metil se depistează prezența corpiilor Heinz. Modificarea acestor caractere poate da indicații prețioase pentru diagnosticul de formă a anemiei hemolitice. Se pot observa globule roșii sferice intens colorate, hematii „în țintă”, schistocite, ovalocite, hematii falciforme, hematii policromatofile, normoblaști. În perioadele acute de hemoliză numărul leucocitelor și al trombocitelor este moderat crescut, cu deviație spre stînga a formulei leucocitare. În hemoglobinuria paroxistică nocturnă se întîlnesc leucopenie și trombopenie.

b) În măduva hematopoietică raportul dintre elementele seriei albe și celulele nucleate ale seriei roșii — care normal este de 3/1 — devine 1/1, jumătate din elementele nucleate fiind formate din normoblaști policromatofili și oxifili. Depozitele de fier din măduvă sînt crescute. Mai rar se întîlnesc celule de tip megaloblastoid,

produse de un consum exagerat de acid folic.

5. *Creșterea bilirubinei indirecte în ser* rezultă din eliberarea zilnică a unei cantități mai mari de hemoglobină, care, transformată în bilirubină, depășește capacitatea de eliminare hepatică. Când bilirubina depășește proporția de 3 mg/100 ml, apare subiectul.

6. *Urina rămîne normal colorată*, de aici și numele de icter acoloric dat sindromului icteric din hemoliză. Uneori, creșterea cantității de urobilinogen care se elimină prin urină îi conferă acesteia o culoare roșiatică, care poate fi luată drept hematurie sau semn de porfirie acută.

7. *Urobilinogenul fecal* este augmentat, datorită eliminării crescute de către ficat a bilirubinei rezultate din hemoglobină și care este transformată în urobilinogen de flora intestinală. Cantitatea absolută de urobilinogen în fecale este influențată și de intensitatea circuitului entero-hepatic, astfel încît aprecierea în cifre absolute a urobilinogenului fecal nu reflectă exact intensitatea hemolizei și a fost abandonată în mare măsură ca test de hemoliză.

8. În serul sanguin este crescută *lacticdehidrogenaza*. De reținut că cifre mari se întîlnesc și în anemia pernicioasă.

9. *Durata de viață a hematiilor*, apreciată prin marcarea lor cu crom radioactiv (^{51}Cr), este scurtată (normal $T/2 = 29$ de zile). Întrucît cromul radioactiv emite raze penetrante, cu acest izotop se poate determina și locul de distrugere a hematiilor (splină, ficat, măduvă), fapt care are importanță terapeutică în indicația splenectomiei.

10. *Rezistența hematiilor la condiții schimbate de mediu* (concentrație osmotică, stres mecanic, pH) este modificată în mod caracteristic în unele anemii. Singele normal defibrinat, diluat în soluții de concentra-

ție osmotică diferită, începe să hemolizeze după 24 de ore, la 37° , de la concentrația de 0,4 g/100 ml soluție clorură de sodiu. În sferocitoză hemoliza începe de la concentrația de 0,6 g/100 ml, iar în talasemie și în unele hemoglobinopatii de-abia de la 0,2 g/100 ml soluție NaCl.

După stabilirea diagnosticului de sindrom hemolitic trebuie precizate forma și tipul de boală al anemiei hemolitice. Aspectul hematiilor pe frotiuri colorate furnizează de multe ori date ce pot servi ca punct de plecare în această direcție. Se disting astfel: anemii hemolitice sferocitare, anemii cu hematii „în țintă”, cu hematii „în secere” (falciforme), cu celule hipocrome, cu schizocite, ovalocite, acantocite și, bineînțeles, și cu hematii cu morfologie normală. În continuare, sînt descrise formele diferite nu numai morfologic, ci și etiopatogenetic și clinic ale anemiilor hemolitice, care sînt tot atîtea boli deosebite și care au în comun numai sindromul hemolitic descris mai sus.

ANEMIILE HEMOLITICE SFEROCLITARE

SFEROCITOZA EREDITARĂ (Sinonime: icter cronic acoloric, icter cronic familial, icter hemolitic congenital, anemia sferocitară, icter Minkovski-Chauffard)

Sferocitoza ereditară este o boală moștenită, cu caracter dominant după legile lui Mendel, care apare la o vîrstă fragedă. Se caracterizează prin sindrom anemic, sferocitoză în singele periferic (hematii cu un diametru mediu de 6 microni și colorate uniforme), creșterea numărului de reticulocite, cu rezistență osmotică scăzută. Hiperbilirubinemia este de tip indirect, greutatea splinei poate ajunge la 1,5 kg și depășește de regulă marginea costală. Anemia poate să fie discretă, dar din cînd în cînd apar crize acute de deglobulizare (crize aplastice). Prin-

tre complicații se găsesc litiaza biliară și ulcerul cronic al gambelor.

Cauza sindromului hemolitic este o anomalie complexă a membranei hematiei, care pierde spontan și ușor molecule de colesterol și de fosfolipide din structura ei. Acest fapt mărește fluxul de sodiu spre interiorul hematiei, în mod secundar activarea pompei de sodiu și exagerează consumul de acid adenzotriofosforic, cu creșterea metabolismului glucidic și, ca urmare, o îmbătrânire mai rapidă a hematiei. Rezistența hematiilor la hemoliză în soluții cu presiune osmotică mică este scăzută; hemoliza spontană a sîngelui steril defibrinat este exagerată. Adăosul la sîngele defibrinat, păstrat în condiții sterile, de glucoză (5 mg/ml sînge) sau de acid adenzotriofosforic (12 mg/ml) împiedică hemoliza spontană caracteristică bolii.

Din punct de vedere terapeutic, acest tip de anemie hemolitică beneficiază de splenectomie.

ANEMILE HEMOLITICE IMUNE

Acestea evoluează deseori cu prezența de sferocite și, uneori, de macrocrite în sîngele periferic.

Procesul hemolitic este datorit fixării pe suprafața hematiilor a unei proteine cu caracter de anticorp, ce se unește specific cu antigene din membrana hematiei. În unele cazuri complexul specific antigen-anticorp duce la fixarea și activarea complementului seric. Complexele antigen-anticorp sau antigen-anticorp-complement modifică rezistența membranei hematiei și au efect citotoxic. Anticorpul ce produce acest fenomen se numește hemolizine. Fixarea și a complementului pe complexul antigen-anticorp la nivelul membranei globulului roșu produce, de obicei, hemoliză acută intravasculară. Prezența numai a an-

ticorpilor este urmată de aglutinarea hematiilor — acești anticorpi sînt denumiți aglutinine. Grămezile formate din hematii aglutinate sînt îndepărtate din circulație la nivelul splinei sau se distrug mai ușor prin traumatismul circulator. Temperatura optimă la care se produce fixarea anticorpilor pe hematii depinde de tipul anticorpului. Se disting anticorpi la cald (fixare optimă la 37°) și anticorpi la rece (optimum de fixare între 4 și 20°). Unii anticorpi sînt numiți bitermici, întrucît fixarea anticorpului pe hematie se face la rece, iar a complementului la cald. Fixarea anticorpilor modifică structura membranei, iar macrofagele care au receptori pentru imunoglobulinele G (IgG) se fixează nespecific pe aceste hematii, pe care le digeră sau le transformă în microsferocite-celule cu durată de viață redusă și care sînt distruse în special în splină.

Spre deosebire de anticorpul complet (hemolizine și aglutinine), unii anticorpi nu produc reacții asupra hematiei vizibile *in vitro*. Acești anticorpi fără efect direct vizibil au fost denumiți incompleți; ei pot fi evidențiați prin tehnica ce poartă numele lui Coombs (testul antiglobulinic). Pentru evidențierea lor se pun în contact hematiile de la bolnav (pe care sînt deja fixați anticorpul) cu ser antiglobulinic, care aglutinează aceste hematii (testul direct). Pentru a decela anticorpul incomplet liber în serul bolnavilor cu anemie hemolitică se pune în contact acest ser cu hematii normale de grup O. Anticorpul sînt fixați de hematii, care apoi, tratate cu ser antiglobulinic, sînt aglutinate (testul Coombs indirect). Tratarea în prealabil a hematiilor cu papaină sau tripsină face ca reacția să devină mai sensibilă, dar și mai puțin specifică și pot apărea rezultate fals-pozitive, întrucît tratarea cu enzime alterează membrana hematiei și o face receptivă la proteine serice care nu sînt

anticorpi. Anticorpul anti-hematie sînt produși de celulele limfoplasmatice ale bolnavului la incitații diverse. La aproximativ 50% din bolnavi, anemia apare într-un complex etiologic identificabil: boli virale (viroze respiratorii, hepatită acută), infecții cu *Mycoplasma*, infecții bacteriene, lues, limfoame maligne, leucemie limfatică, neoplazii, lupus eritematos visceralizat, după unele medicamente. La restul bolnavilor la care nu poate fi descoperită o cauză care duce la formarea de anticorpi, anemia hemolitică este denumită idiopatică. În domeniul etiopatogeniei acestor anemii sînt discutate teorii ce nu au un fundament factic solid. Se vorbește despre alterarea toleranței imune, în sensul că sistemul limfoplasmatocitar nu mai recunoaște propriile structuri antigenice și formează anticorpi citotoxici. Aceste teorii sînt denumite „de autoagresiune” sau „de autoimunitate”. Alți cercetători vorbesc de „autoalergie”, înțelegînd că incitații externe minime conduc la producerea anticorpilor citotoxici.

Forme ale anemiilor hemolitice imune. *Forma cu anticorpi la cald.* La 80% din bolnavii cu anemie hemolitică imune anticorpul sînt de tipul IgG și fixatori, în majoritatea cazurilor, de complement. Acești anticorpi se fixează pe antigene de tipul Rh din structura membranei hematice. Testul Coombs are caracter direct; mai rar este întîlnit testul Coombs indirect. La 62% din cazuri acest test implică tratarea hematiilor cu papaină (test Coombs sensibilizat).

Sindromul hemolitic indus este aproape întotdeauna extravascular. În cazuri rare, anticorpul au acțiune de hemoliză și produc o severă hemoliză intravasculară.

Anemiile hemolitice cu anticorpi la cald au de obicei caracter idiopatic; uneori apar în cursul lupusului eritematos difuz sau al limfoamelor.

Prognosticul acestor anemii este grav, 40% din cazuri evoluînd în decurs de luni sau ani spre deces.

Forma cu anticorpi la rece este de obicei secundară unor boli pe care le complică. Foarte rar survine ca unică manifestare la persoane în vîrstă, asociată cu creșterea imunoglobulinei M în sînge.

Evoluția clinică a acestor forme este variabilă: uneori au un caracter discret, cu sindrom hemolitic extravascular compensat; alteori sînt grave, cu sindrom de hemoliză intravasculară severă; acesta din urmă este întîlnit mai des decît în grupa anemiilor cu anticorpi la cald.

O formă specială este *sindromul aglutininelor la rece cu prezența sindromului Raynaud asociat hemolizei intravasculare și hemoglobinuriei produse de expunerea la frig*.

Anticorpul activ în forma de anemie hemolitică produsă de expunerea la rece este o IgM fixatoare de complement, care are specificitate pentru structuri antigenice ale membranei hematice. Hematiile aglutinate de acest anticorp excită uneori, prin prezența lor în vasele mici, pereții vasculari și induc spasmul vascular din sindromul Raynaud. Acest anticorp poate fi evidențiat prin testul antiglobulinic direct, pozitiv la 100% din cazuri. Anticorpul se găsește și liber în ser, unde pot fi evidențiați prin testul antiglobulinic indirect. Complementul seric este scăzut.

Tratamentul anemiilor hemolitice cu anticorpi la cald și la rece are drept scop, pe de o parte, scăderea cît mai mare a distrugerii hematiilor și, pe de altă parte, creșterea producției medulare de globule roșii. De obicei, sindromul hemolitic induce creșterea hematopoiezei către maximul capacității medulare. Mai rar măduva poate fi deprimată în activitatea ei prin

lipsa unor factori necesari hematopoezei, care sînt consumați în exces în acest proces. Dintre aceștia cel mai important este acidul folic, ale cărui rezerve în organism sînt mici. La acești bolnavi apare megaloblastoză cu megaloцитoză, cu scăderea numărului de reticulocite — fenomene corectate de administrarea de acid folic (15 mg/24 de ore).

În toate cazurile trebuie precizat dacă anemia este idiopatică sau secundară altor afecțiuni, regulă în special utilă în anemiile cu anticorpi la rece. În cazurile secundare, tratamentul bolii de bază (limfom, leucemie cronică limfatică, infecții) face să dispară sindromul hemolitic. Sindromul hemolitic se vindecă spontan în bolile acute infecțioase (mononucleoză, pneumonie atipică, hepatită virală acută). Anemia hemolitică cu anticorpi la rece care apare la oameni în vîrstă, fără cauză aparentă, și este însoțită de o creștere a IgM beneficiază de administrarea unei doze mici zilnice, în cure discontinue, de Clorambucil (2 — 4 mg/24 de ore).

Transfuziile de sînge sînt contraindicate, ele fiind urmate de accentuarea hemolizei. Transfuziile asociate unui tratament cortizonic intensiv vor fi folosite numai în procesele hemolitice brutale, cu stare de șoc.

Cortizonul reprezintă medicamentul de elecție folosit în anemiile imune. La început, în cazurile cu hemoliză severă se va recurge, pentru cîteva zile, la administrarea intravenoasă, în perfuzii, de hidrocortizon (în medie 600 mg/24 de ore). Dacă nu există stare de urgență, se poate începe cu administrarea orală. Se preferă Prednisonul, în doze variind între 40 și 250 mg/24 de ore. Doza se crește treptat sau se scade în funcție de rezultatele obținute, urmărind evoluția clinică și hematologică a bolnavului. Dozele mari de Prednison luate timp îndelungat necesită o suprave-

ghere atentă a bolnavului, pentru a descoperi la timp complicațiile induse de acest medicament. Tratamentul cu Prednison duce la dispariția, în aproximativ 80% din cazuri, a sindromului hemolitic, în timp de cîteva săptămîni. După întreruperea cortizonului bolnavul se poate vindeca; alteori însă se produce o recădere după un timp de cîteva săptămîni, uneori cîteva ani. La alți bolnavi, pentru menținerea echilibrului hematologic, este necesară administrarea continuă a unei cantități mici sau medii zilnice de Prednison (5—15 mg/24 de ore). La aproximativ 20% din bolnavi tratamentul cortizonic rămîne fără efect, sau recăderile sînt frecvente, sau doza necesară pentru a menține echilibrul este prea mare (peste 30 mg Prednison/24 de ore). În aceste cazuri este indicată splenectomia, care are un efect favorabil la 3/4 din numărul bolnavilor (fie că suprimă procesul hemolitic, fie că reduce doza de cortizon necesară pentru tratament). Splenectomia este indicată în cazurile de hipersplenism cu leucopenie (sub 2 000 de leucocite/mm³) și trombopenie (sub 50 000 de trombocite/mm³). De splenectomie profită în special bolnavii la care folosirea unei tehnici izotopice arată că splina este locul principal de dispariție a hematiilor. Preoperator, bolnavul va fi echilibrat prin transfuzii asociate administrării parenterale de hidrocortizon.

Tratamentul imunosupresor, efectuat cu substanțe citostatice, va fi aplicat în formele de anemie hemolitică secundară colagenozelor, ca și în formele apărute la oamenii în vîrstă, caracterizate prin creșterea IgM. Tratamentul imunosupresiv va fi încercat în anemiile hemolitice imune la care corticoterapia și splenectomia nu au dat rezultate. Vor fi folosite, în special, substanțele citostatice ce au o toxicitate minimă

pentru măduva hematopoietică (Vincristin, Ciclofosfamidă, Methotrexat — vezi „Tratamentul limfoamelor“).

ANEMIA HEMOLITICĂ IMUNĂ POST-TRANSFUZIONALĂ (HEMOLIZA PRIN INCOMPATIBILITATE DE GRUP SANGUIN)

La om au fost identificate o serie de antigene pe suprafața membranei hematiei. Unele dintre acestea caracterizează grupe mari de populație și se moștenesc după legile mendeliene. Cu importanța cea mai mare în patologie și primele identificate au fost antigenele sistemului ABO; potrivit acestui sistem oamenii — în proporții diferite după regiunea geografică — pot fi grupați în indivizi care au antigene A (grup II) sau B (III), nu au nici A, nici B (grupa 0 sau I) sau în structura hematiilor au ambele antigene (grup AB sau IV). Aceste antigene se numesc aglutinogene. Din serul indivizilor, separați după sistemul de mai sus, se găsesc substanțe cu caracter de imunoglobuline, denumite aglutininele α și β . Imunoglobulinele α sînt de tip IgG, iar cele β de tip IgM. Aglutininele α și β au afinitate specifică pentru aglutinogenul A și, respectiv, B. Aglutinina α se unește specific cu antigenul A, formînd complexe imune ce duc la aglutinarea hematiilor respective și secundar la hemoliză. Același fenomen se întîmplă cînd aglutinina β vine în contact cu globule roșii ce conțin antigen B. Oamenii din grupul 0 (I) au în ser aglutinine α și β . Hematiile acestora, lipsite de aglutinogene, pot fi transfuzate oamenilor din orice grup sanguin (donator universal). Oamenii din grupul A au în ser aglutinine β , astfel încît hematiile lor nu pot fi transfuzate decît grupului respectiv sau grupului AB, care nu are în ser nici un fel de aglutinină (primitor universal). Persoanele din grupul B au în ser aglutinine α și hematiile lor pot fi transfuzate celor din

același grup sau din grupul AB. Indivizii din grupul AB nu au în ser aglutinine și pot primi hematii de la oricare alt grup, însă nu pot să dea sînge pentru transfuzii decît celor care aparțin grupului AB.

Mecanismul principal în inducerea aglutinării și hemolizei posttransfuzionale este deci complementaritatea structurii antigenice a hematiilor donatorului cu aglutinina din plasma receptorului. Plasma donatorului, transfuzată odată cu hematiile, este diluată în masa de sînge a primitorului și nu realizează, în marea majoritate a cazurilor, o concentrație de aglutinine suficientă pentru a altera hematiile primitorului. Totuși, în cazul unor transfuzii masive cu sînge de la donatori universali efectuate la indivizi de alt grup, dacă sîngele donat este foarte bogat în albumine α și β , pot apărea aglutinarea și hemoliza globulelor roșii ale primitorului.

În hematii au fost identificate și alte antigene, prezente la unii indivizi și absente la alții. Așa este, spre exemplu, grupul de antigene Rh, antigenul semnalat de Kell, de Duffy, Cellano etc. Transfuzia unor astfel de hematii la receptori ale căror hematii nu au antigenul respectiv induce la primitor o reacție de tip imunologic cu apariția anticorpilor, care, dacă ating un anumit nivel, pot produce sindrom hemolitic la repetarea transfuziilor; acesta nu are severitatea celui produs prin incompatibilitatea în sistemul ABO și apare în special la politransfuzări.

Clinic, sindromul hemolitic care urmează incompatibilității în sistemul ABO este sever, cu hemoliză brutală intravasculară și urmat, uneori, de insuficiență renală acută.

ERITROBLASTOZA FETALĂ (HEMOLIZA IZOIMUNĂ A NOU-NĂSCUTULUI)

Se datorește incompatibilității de grup sanguin între mamă și făt, în sensul că hematiile fătului sînt agre-

sionate de anticorpi prezenți în sângele mamei, formați de sistemul limfoplas-mocitar al mamei, la incitația antigenică a globulelor roșii fetale. Această boală, este întâlnită cu o frecvență de 1/150 de nașteri. La jumătate din cazuri incompatibilitatea este în sistemul Rh, la rest în sistemul ABO și foarte rar este datorită altor antigene sanguine. Sub aspectul gravității, cazurile severe sînt de 10 ori mai frecvente ca urmare a incompatibilității în sistemul Rh decît în sistemul ABO.

În sistemul ABO aglutininele din sângele mamei, în mod obișnuit, nu trec prin bariera placentară în corpul fătului. În cazuri în care populația de izoaglutinine este eterogenă ca greutate moleculară, aglutininele cu greutate moleculară mică pot pătrunde în organismul fătului; de obicei sînt aglutinine de tip α și mult mai rar de tip β .

În cazul incompatibilității în sistemul Rh, mama Rh-negativă trebuie să se imunizeze treptat la antigenul Rh și să acumuleze în sângele ei o cantitate suficientă de anticorpi anti-RhD. Acești anticorpi cu greutate moleculară mică trec ușor prin placenta la făt și, dacă acesta este Rh-pozitiv, se unesc cu hematiile lui, producînd un sindrom hemolitic. Acest proces necesită, prin urmare, o imunizare prealabilă a mamei Rh-negative cu antigene RhD. Imunizarea se produce fie prin transfuzii anterioare sarcinii efectuate mamei cu sânge Rh-pozitiv, fie prin faptul că mama a avut sarcini anterioare cu feți Rh-pozitivi, care au determinat treptat imunizarea sa. De obicei, sindromul hemolitic apare după cîteva sarcini cu copii Rh-pozitivi cu evoluție normală. Acest sindrom se caracterizează prin creșterea în sângele nou-născutului a bilirubinei indirecte, mult mai mare decît cea corespunzătoare unei hemolize de aceeași severitate la adult (fapt datorit excreției hepatice deficitare de

bilirubină la nou-născut). În plasmă bilirubina este fixată într-o proporție mai mică decît la adult pe albuminele serice, care sînt sintetizate în cantitate încă redusă la nou-născut. Bilirubina care circulă liberă difuzează ușor în țesuturile nou-născutului, pe care le impregnează și în care produce efecte toxice; hemoliza este urmată de o creștere compensatoare a hematopoiezei în măduva osoasă și în organele extramedulare hematoformatoare.

Clinica eritroblastozei fetale are diferite grade de severitate mergînd de la semne discrete, la stări fulminante. În primele zile de la naștere copilul este moderat icteric în cazurile mai ușoare, devenind anemic după 2—3 săptămîni. Cazurile grave sînt caracterizate prin hepatomegalie, ascită, sîngerări, icter cu bilirubină peste 20 mg/100 ml și sindrom neurologic (icter nuclear): stare de letargie, hipotermie, refuz de a suge, opistotonus, spasticitate crescută musculară, tulburări respiratorii. Cazurile grave evoluează adesea spre deces; alteori, copilul supraviețuiește cu sechele mari neurologice (paralizii centrale, surditate).

Unul dintre **semnele de laborator**, care sugerează eritroblastoza la copil este scăderea hemoglobinei în sângele cordonului ombilical sub 14 g/100 ml (uneori pînă la 5 g/100 ml). Testul antiglobulinic direct, în care se pun în contact hematiile fătului cu un ser anti- γ -globulină G, este intens pozitiv în incompatibilitatea de Rh și moderat pozitiv în cea de grup ABO. În sângele fătului există normoblaști în număr mare, hematiile au aspect de sferocite cu rezistență osmotică scăzută în incompatibilitatea de tip ABO și caracter policromatofil cu anizocitoză în cea de tip Rh. Numărul de reticulocite este foarte mare. Bilirubina indirectă, de obicei crescută, poate fi totuși normală la naștere

(fiind excretată de ficatul mamei). Crește însă repede și mult în sângele copilului după naștere.

Diagnostic diferențial. Sindromul hemolitic trebuie diferențiat de icterul fiziologic, de resorbția unui hematom, de hepatita acută, de procesele hemolitice de origine toxică sau septică, de alte tipuri de anemii hemolitice congenitale (sferocitoză ereditară, enzimopatii).

În fața unui sindrom hemolitic sever, **tratamentul** constă în înlocuirea sângelui copilului cu sânge compatibil cu cel matern și, eventual, în administrarea intravenoasă de serumalbumină umană. Când anemia este semnul principal, se fac transfuzii cu sânge proaspăt. Înainte de naștere se administrează mamei Fenobarbital (medicament ce crește *clearance*-ul bilirubinei) și transfuzie intrauterină de sânge. În cazurile cu prognostic sever, diagnosticate în timpul sarcinii, travaliul poate fi indus după 3—4 săptămâni. Post-partum, pentru prevenirea imunizării mamei se folosește, cu succes, injectarea în primele 72 de ore după naștere, pe cale intramusculară, a 2 ml IgG umană concentrată; aceasta conține anticorpi anti-Rh care frânează imunizarea activă a mamei. Mamele Rh-negative trebuie supravegheate în scop profilactic.

HEMOGLOBINURIA PAROXISTICĂ LA RECE

Este caracterizată clinic printr-un sindrom de hemoliză de tip intravascular, uneori sever, care survine când bolnavul se găsește într-un mediu ambiant cu temperatură scăzută.

Anticorpul ce produce hemoliza este de tipul IgG și unirea specifică cu antigenul din membrana hematiei are loc la temperaturi scăzute. Acest fenomen se întâmplă *in vivo*, când sângele circulă în zonele periferice ale organismului (membre, față) supuse unei temperaturi ambiante scăzute.

Complexul anticorp-hematie fixează complementul seric la temperatura de 37° *in vivo*, când sângele revine de la periferie în organele trunchiului și abdomenului. Fixarea complementului pe complexul anticorp-hematie produce, întotdeauna, liza hematiei. Intensitatea sindromului hemolitic depinde de numărul de hematii lizate.

In vitro, pentru identificarea acestui anticorp, denumit hemolizină bitermică, se folosește testul descris de Donath și Landsteiner: fixarea anticorpului din ser pe hematii la temperatura de 4°, adăos de complement (ser proaspăt), cu observarea hemolizei la 37°.

La majoritatea bolnavilor nu poate fi descoperită cauza. Este totuși util ca, în sindroamele hemolitice de acest tip, să se cerceteze eventuala prezență a infecției luetice, care, rar, poate produce acest tip de anemie. Reacțiile serologice pentru diagnosticul luesului trebuie interpretate cu grijă, întrucât la acest tip de bolnavi sînt prezenți, uneori, anticorpi-antifosfolipidici în sânge, ce dau false reacții pozitive pentru lues. Forma de boală datorită luesului se vindecă cu tratament antiluetic. Formele idiopatice (fără cauză evidentă) au o evoluție ciclică sau cronică. Aceste forme nu au un tratament eficient. Profilaxia hemolizei se face prin evitarea temperaturilor ambiante scăzute.

ANEMIA HEMOLITICĂ DETERMINATĂ DE MEDICAMENTE

Acest tip de anemie hemolitică este întâlnită din ce în ce mai frecvent datorită creșterii impresionante a numărului de substanțe medicamentoase folosite. Unele droguri acționează direct sau prin produșii lor de metabolism în producerea sindromului hemolitic. Numărul acestor droguri este incomplet cunoscut. Ele pot fi împărțite în două grupe mari:

a) *Droguri cu efect toxic direct asupra hematiei*, efectul depinzând de doza administrată (fenilhidrazina, anilina, acetanilida, fenacetina, unii produși arsenicali). Unele dintre aceste droguri pot acționa asupra hematiilor anormale și induce liza acestora, chiar dacă sînt administrate în cantități reduse (vezi hemoglobino-patiile și enzimopatiile). Hemoliza se produce prin mecanisme diverse: uneori asemănătoare celui din anemiile hemolitice din enzimopatii, alteori, ca în cazul produșilor arsenicali, arsenul blochează grupările sulfhidril (SH) din molecula de hemoglobină, modifică structura acesteia și o face instabilă și ușor precipitabilă. Cloratul de potasiu produce oxidarea ireversibilă a hemoglobinei în methemoglobină, cu formare de corpi Heinz și hemoliză. Rezorcina, apiolul, produșii de anilină au și ei acțiune litică asupra globulului roșu.

b) *Medicamente care induc hemoliza imună*. În acest grup intră substanțe ca: antibioticele (Penicilina, Streptomycină), H.I.N., PAS, antiinflamatoriile (Indometacinul, Fenilbutazona etc.), anticonvulsivantele și sedativele (Mezantoina, Dilantin, Clorpromazina, Clordiazepoxid), ca și chinina, chinidina, alfa-metildopa, clorpropamida.

Ca aspect clinic și imunologic, acest tip de anemii sînt asemănătoare anemiilor hemolitice imune idiopatice. Această similitudine face plauzibilă ipoteza potrivit căreia unele dintre anemiile hemolitice imune idiopatice sînt în realitate cauzate de unele substanțe neidentificate din mediul înconjurător sau din mediul intern al organismului și care acționează printr-un mecanism imun.

Mecanismul de producere a sindromului hemolitic poate fi de diverse tipuri:

— tipul haptenei este întîlnit cel mai des — indus de obicei de Penicilină, care, administrată în doze mari

sau la bolnavi cu insuficiență renală se comportă ca o haptene și se leagă ferm (covalent) de anumite locuri repartizate uniform pe membrana hematiei. Complexul hematie-Penicilină devine antigenic și induce formarea de anticorpi specifici anti-Penicilină, care se fixează specific pe complexe hematie-Penicilină și duc la modificarea structurii membranei hematiei, care devine sferocitară și este repede distrusă în splină. Sindromul hemolitic la Penicilină nu este obligatoriu legat de manifestări alergice cutanate la acest drog;

— tipul complexe imune — indus de diferite medicamente (chinină, chinidină etc.), care se fixează pe proteine serice și formează complexe antigenice ce induc anticorpi de tip IgM. Complexul anticorp-antigen activează complementul seric. O parte din complexe antigen-anticorp se leagă nespecific de elementele figurate sanguine (hematii, mai rar trombocite sau leucocite), care, martori „inocenți” ai reacției imune, sînt lizate de acțiunea complementului. Apar astfel sindroame citopenice cu manifestări clinice și hematologice complexe (anemie hemolitică cu purpură trombopenică, purpură trombopenică cu leucopenie, anemie hemolitică cu trombopenie și leucopenie);

— tipul autoanticorp — a fost studiat la bolnavi ce primesc alfa-metildopa. Acest medicament incită sistemul imunitar la formarea de imunoglobuline G cu caracter de anticorp, dar și cu proprietatea de a se fixa pe membrana hematiilor la nivelul structurilor antigenice de tip Rh. O proporție de 10—30 % din hipertensivii tratați cu alfa-metildopa au astfel de anticorpi, dar numai 1/3 dintre ei prezintă un sindrom hemolitic evident clinic și cu prezența de anticorpi activi la cald.

Diagnosticul unei anemii hemolitice imune produse de medicamente rezultă din corelarea cîtorva date:

— anamneza, care indică prezența unui drog cunoscut ca având efecte secundare hemolitice și a cărui suprimare din terapia bolnavului conduce, după un interval de timp, la dispariția sindromului hemolitic;

— prezența unui test antiglobulinic direct pozitiv, cu ser anti-gama sau anti-complement;

— excluderea unui mecanism hemolitic prin acțiunea toxică directă a medicamentului sau favorizat de o tulburare enzimatică a hematiilor.

Tratamentul anemiilor hemolitice imune produse de medicamente constă în îndepărtarea agentului cauzal.

ANEMII HEMOLITICE RARE CU SFERO-CITOZĂ

În cazuri rare au fost observate anemii hemolitice cu sferocitoză, hemoglobinemie și hemoglobinurie la oameni înecați sau după secționări transuretrale, urmate de spălături cu soluții hipotone.

De asemenea, la unii alcoolici cronici apare un sindrom hemolitic cu icter și creștere marcată a trigliceridelor și lipidelor serice.

În pancreatitele acute, cu scădere a fosforului sanguin sub 0,1 mg/100 ml, poate apărea un sindrom hemolitic cu sferocite. El este datorat reducerii masive a acidului adenozintrifosforic (ATP) din membrana globulului roșu, secundară scăderii fosforului seric și corectabilă prin administrarea de fosfați.

ANEMIILE HEMOLITICE CU HEMATII „ÎN ȚINTĂ”

Hematia „în țintă” este acea formă de globul roșu care, văzută din față, prezintă două zone intens colorate (una periferică și alta centrală), separate de o zonă mai puțin colorată. De profil, aceste hematii, în loc să aibă o formă biconcavă, au o zonă

centrală proeminentă, separată de marginea hematiei de o zonă cu grosimea redusă (formă de „pălărie mexicană”). Astfel de hematii se întâlnesc în special în *talasemii*, adică în acele anemii în care sinteza de hemoglobină este insuficientă, și mai rar în *hemoglobinopatii*, adică în acele tipuri de anemii hemolitice caracterizate prin prezența în globulul roșu a hemoglobinei anormal structurate.

Anemiile din acest grup au avut o deosebită importanță, întrucât au furnizat materialul faptic pentru studiile cu caracter molecular privind *sinteza, structura și funcția* hemoglobinei.

Aceste cercetări permit un diagnostic exact într-o serie de anemii hemolitice cu caracter ereditar și recomandarea unor măsuri de profilaxie genetică. Terapia curativă a acestui tip de anemii a rămas foarte redusă.

TALASEMIA (Sinonime: boala Cooley, anemia mediteraneană)

Această entitate se datorește unui defect genetic ce are ca urmare sinteza cantitativ insuficientă a globinei, parte constituantă a hemoglobinei, care păstrează însă o structură chimică normală a lanțurilor polipeptidice ce intră în compoziția ei.

Omul adult normal are în hematiile sale trei tipuri de hemoglobină:

— Hemoglobina A (aproximativ 97,5% din cantitatea totală), care are în constituția sa patru lanțuri polipeptidice, din care două, denumite α , conțin fiecare 141 de aminoacizi și două, denumite β , conțin fiecare 146 de aminoacizi. Structura acestei hemoglobine este desenată prescurtat $\alpha_2\beta_2$. Între aceste lanțuri polipeptidice este fixat hem-ul. Cele patru lanțuri polipeptidice sînt unite și formează un tetraedru cu o dublă axă de simetrie. Integritatea lanțurilor β este necesară păstrării stabilității întregii molecule de hemoglobină. Când lanțurile polipep-

tidice nu sînt normal structurate, molecula de hemoglobină precipită, fenomen ce favorizează liza hematiei.

— Hemoglobina A_2 reprezintă 2,5 % din cantitatea normală de hemoglobină. Este alcătuită din patru lanțuri polipeptidice, dintre care două lanțuri α și două lanțuri δ ce înlocuiesc lanțurile β din hemoglobina A (structură α_2/δ_2). Lanțurile δ diferă prin nouă aminoacizi de lanțurile β .

— Hemoglobina F se găsește numai sub forma de urme la adultul normal; ea alcătuiește majoritatea hemoglobinei în timpul vieții fetale. Este formată din două lanțuri α și două lanțuri deosebite chimic de cele β și δ , denumite lanțuri γ (α_2/γ_2).

Sinteza acestor forme de hemoglobină este controlată genetic de gene situate în cromozomi autozomali. Pentru fiecare tip de lanț polipeptidic din compoziția moleculelor de hemoglobină în cromozomi se găsesc cîte două gene — una moștenită de la mamă și alta de la tată. Dacă ambele gene de același fel sînt normale (homozigoți normali), sinteza lanțurilor polipeptidice controlate de aceste gene se face în cantitate suficientă. Dacă una dintre genele unei perechi este anormală (heterozigoți) sau ambele sînt anormale (homozigoți anormali), lanțurile polipeptidice respective sînt sintetizate în cantitate insuficientă.

Talasemiile sînt rezultatul insuficienței de sinteză a lanțurilor polipeptidice α sau β , componente ale hemoglobinei A, ce reprezintă peste 97 % din totalul hemoglobinei omului adult. Gena δ este foarte apropiată spațial în cromozomul respectiv de locusul genei β , așa că, uneori, datorită unei tulburări cromozomiale, copilul poate moșteni 1/2 genă β și 1/2 genă δ , fapt care induce formarea unei molecule de hemoglobină care are lanțuri α normale (datorită a două gene α

normale), dar în loc de lanțuri β are lanțuri mixte: jumătate β și jumătate δ — așa-numita hemoglobină Lepore.

TALASEMIA DE TIP β

Cea mai des întîlnită, talasemia de tip β este datorată înlocuirii prin mutație a genei β normale cu o genă anormală, care conduce la sinteza unei cantități insuficiente, variabilă de la o familie afectată la alta, de lanțuri polipeptidice β . O genă de talasemie β anormală poate fi moștenită de la un singur părinte; în acest caz copilul heterozigot are tipul genetic $\alpha\beta/\alpha\beta$ thal și cantitatea de lanțuri β formată va fi subnormală, însă relativ mare, datorită prezenței în cromozomi a unei gene β normale. În caz de homozigoție ($\alpha\beta$ thal/ $\alpha\beta$ thal), cantitatea de lanțuri β va fi foarte mult scăzută.

La oamenii normali lanțurile α și β sînt sintetizate în cantități egale. În talasemia de tip β , lanțurile β sînt produse în cantitate mai mică decît cele α ; se numește *talasemie majoră* (*thalassemia major*) forma de boală în care lanțurile β constituie numai 0—25 % din cantitatea celor α . Acești bolnavi sînt genetic homozigoți. Cînd lanțurile β sînt scăzute la aproximativ 50 % din cele α , boala poartă denumirea de *talasemie minoră* (*thalassemia minor*).

Globulele roșii din sindromul anemic al talasemiei au cantități foarte reduse sau sînt lipsite de hemoglobină A. În normoblast și reticulocit, mecanisme de compensare duc la creșterea sintezei lanțurilor γ și δ , cu formarea unei cantități mai crescute de molecule de hemoglobină F și hemoglobină A_2 , care însă niciodată nu reușesc să compenseze deficitul hemoglobinei A. În talasemia Lepore creșterea sintezei de lanțuri γ este foarte redusă și bolnavii sînt foarte anemici.

Scăderea numărului de lanțuri β și existența în hematii a unui mare

număr de lanțuri α conduc la formarea de di- și trimeri ce precipită sub forma corpiilor Heinz, care scad rezistența hematiei, o fragilizează și determină sindromul de hemoliză extravasculară, de diferite intensități.

Anemia din talasemie are deci două cauze: sinteza scăzută de hemoglobină și hemoliza exagerată. Ponderea relativă a acestor două mecanisme este diferită de la caz la caz.

Semnele clinice ale talasemiei β sînt proporționale cu insuficiența de sinteză a lanțurilor β .

În talasemia majoră se întîlnesc două forme clinic-umorale:

a) *forma obișnuită*, în care există o sinteză redusă de lanțuri β , paralelă cu scăderea hemoglobinei A; concomitent se întîlnește o creștere variabilă a hemoglobinei F și o cantitate normală sau crescută de hemoglobină A_2 ;

b) *forma rară* este caracterizată prin prezența hemoglobinei Lepore, concomitentă cu creșterea hemoglobinei F; în sînge nu există hemoglobină A sau A_2 .

În talasemia majoră, anemia este foarte severă (hemoglobină sub 3 g%) și apare din mica copilărie. Sînt prezente tulburări de dezvoltare a scheletului (mărirea mandibulei, a oaselor cutiei craniene, cu proeminența oaselor frontale), hepatosplenomegalie; în sîngele periferic hematiile sînt hipocrome, cu diametre diferite și aspect „în țintă”. Această variație de mărime și formă a hematiilor hipocrome este caracteristică talasemiei și face diagnosticul diferențial morfologic cu anemia hipocromă feriprivă, care este microcitară. În sîngele periferic apar și normoblaști. Rezistența osmotică a hematiilor este crescută.

Hemosideroza complică frecvent talasemia majoră, apare în jurul vîrstei de 15 ani și este cauză de deces prin insuficiență cardiacă, ciroză hepatică sau insuficiență renală. O altă compli-

cație a bolii este hipersplenismul, secundar distrugerii exagerate de hematii în splină.

Tratamentul constă în transfuzii de sînge, în scopul de a menține hemoglobina în jurul valorii de 10 g/100 ml; în caz de hipersplenism, splenectomia poate reduce numărul transfuziilor necesare; progresiv apare hepatomegalie, întrucît hemoliza se produce în ficat, și nu în splină. Numărul de normoblaști crește în periferie. Este folositoare asocierea desferioxaminei — chelator de fier ce mărește eliminarea urinară a fierului rezultat din liza hematiilor transfuzate — și a acidului folic, a cărui carență poate frîna hematopoieza.

Talasemia minoră este produsă, din punct de vedere genetic, prin heterozigoție. La acești bolnavi hemoglobina A este în cantitate relativ mare, cu creșterea hemoglobinei A_2 și rar a hemoglobinei F. La alți bolnavi se întîlnesc creșteri ale hemoglobinei F, cu hemoglobină A_2 în cantitate normală — aceștia sînt heterozigoți β - δ , foarte rar întîlniți. Anemia acestor bolnavi este foarte discretă, splenomegalia moderată, dar frotiul de sînge este anormal, asemănător celui din talasemia majoră și sugestiv pentru diagnostic. Prognosticul lor este bun.

TALASEMIA DE TIP α

Este mai rar întîlnită și este caracterizată prin sinteza redusă a lanțurilor polipeptidice α din molecula de hemoglobină. Întrucît cantitatea de lanțuri α este diferită la diverșii bolnavi cu talasemie α , a fost emisă ipoteza că sinteza lanțurilor α este condiționată la indivizii normali de 4 gene α . Alelele anormale — cauză a unei sinteze insuficiente — au fost numite α_1 și α_2 . Ca urmare, pot apărea următoarele posibilități:

— heterozigot α_2 (purtător latent), la care există o deprimare discretă în sinteza de lanțuri α ;

— heterozigot α_1 , la care deprimarea este mai accentuată (aproximativ 50% din cantitatea normală);

— dublul heterozigot $\alpha_2 + \alpha_1$ (o alelă α_1 moștenită de la un părinte și una α_2 de la celălalt), la care sinteza lanțurilor α este scăzută sub 40% din normal;

— homozigot $\alpha_1 + \alpha_1$ (moștenește de la fiecare părinte gene α_1) la care sinteza de lanțuri α este nulă.

Formele heterozigot α_2 nu prezintă semne clinice. La naștere, acești copii au în sine o mică cantitate de hemoglobină formată din 4 lanțuri γ . Hemoglobina A_2 este normală cantitativ sau moderat scăzută. Aceste cazuri sînt extrem de rare. În cazurile cu scăderi mari ale populației de lanțuri α (50—75%), hemoglobina hematiei este reprezentată într-o proporție variabilă (5—30%) de tetrameri de tipul β , denumiți hemoglobină H. Acest tip de hemoglobină este nestabilă și precipită în hematie formînd corpi Heinz; hematiile sînt fragile și distruse în splină. Această hemoglobină cedează greu oxigen în țesuturi, iar spectrul ei electroforetic este caracteristic. Mai este întîlnită la acești bolnavi și o hemoglobină constituită din tetrameri de lanțuri γ , în proporție de 1-5% (hemoglobina Bart).

Clinic, bolnavii au un sindrom anemic de intensități diferite, sindrom hemolitic de tip extravascular, splenomegalie, în frotiuri aspect morfologic asemănător talasemiei β .

Din punct de vedere **terapeutic**, splenectomia influențează favorabil procesul de hemoliză și anemia.

În cazurile de homozigoție $\alpha_1 + \alpha_1$ în hematii se găsește numai hemoglobină Bart și hemoglobină H și feții purtători ai acestei anomalii mor în uter cu hidrops fetal; nou-născuții — printr-o anemie foarte gravă.

HEMOGLOBINOPATIILE

Hemoglobinopatiile sînt boli determinate genetic și condiționate de prezența unor gene anormale. Acestea duc la sinteza, în molecula de hemoglobină, de lanțuri α sau β *anormal* structurate chimic, prin înlocuirea unuia sau a doi acizi aminați cu alți acizi aminați sau prin lipsa unui acid aminat. Pînă în prezent au fost semnalate peste 100 de astfel de anomalii de structură diferită a lanțurilor polipeptidice constitutive a tetramerului de globină. În multe cazuri aceste molecule de hemoglobină chimic anormale au o funcționalitate normală. În altele însă, schimbul sau lipsa unor acizi aminați alterează proprietățile funcționale ale lanțului polipeptidic (încărcare electrică, polaritate, legături cu celelalte lanțuri) și induce modificări severe în funcțiile de fixare și eliberare a oxigenului hemoglobinei. Hemoglobinele anormale au fost denumite în diferite feluri: cu literele alfabetului de la A (hemoglobina normală) pînă la S, în funcție de viteza de migrare în cîmpul electroforetic; după lanțul polipeptidic afectat, numărul de ordine și numele aminoacidului înlocuit, al celui înlocuitor sau al celui lipsă; după localitatea unde a fost observat primul bolnav cu astfel de suferință.

HEMOGLOBINOPATIA C

Este caracterizată prin procentul cel mai mare de hematii în țintă, pe lîngă care se observă, ca și în talasemii, anizocitoză importantă, microsferocite, normoblaști în periferie, prezența corpurilor Heinz. În hemoglobina C, în lanțurile β , acidul glutamic din poziția a 6-a este înlocuit cu lizină.

Hemoglobina C are o moleculă mai greu deformabilă, viscoasă și considerată fizic a fi în stare precristalină. Din această cauză hematia este rigi-

dă, ceea ce conduce la creșterea uzurii produse de traumatismul circulator. Hematiile uzate prematur sînt fixate în splină, transformate în sferocite și suferă procesul de hemoliză extravasculară. În zonele din economia organismului în care tensiunea oxigenului este redusă sau în condiții în care presiunea parțială a oxigenului în aerul respirat scade, hemoglobina C formează agregate rigide ce favorizează formarea de trombi vasculari și infarcte în organe, cu predilecție în splină.

ANEMIILE HEMOLITICE CU HEMATII „ÎN SECERĂ“

Anemia cu hematii falciforme este tot o hemoglobinopatie și își trage numele de la forma caracteristică, alungită și încovoiată, pe care o iau hematiile bolnavilor în medii lipsite de oxigen. Defectul este datorat unei mutații genetice ce duce la alterarea de structură a lanțurilor polipeptidice β în care acidul glutamic din poziția a 6-a este înlocuit de valină. Această modificare de structură face ca în mediul lipsit de oxigen (în forma redusă a hemoglobinei), valina — acid aminat hidrofob din poziția a 6-a — să se lege cu valina din prima poziție a lanțului β și să formeze un inel constituit din primii 6 acizi aminați ai acestui lanț. Lanțurile astfel modificate se unesc între ele și formează filamente ori de cîte ori tensiunea oxigenului în mediul înconjurător scade sub 45 mm Hg. Hemoglobina cu astfel de lanțuri β se numește hemoglobină S; filamentele de hemoglobină care apar în forma sa redusă se numesc tactoizi. Ele conferă hematiei aspectul alungit asemănător secerii. Aceste hematii sînt ușor captate și lizate de celulele sistemului reticulohistiocitar. Boala evoluează cu crize dureroase abdominale, cu perioade de

agravare bruscă a anemiei prin aplazie medulară temporară și cu infarcte viscerale datorate trombozelor vasculare produse de hematiile rigide cu tendință la aglomerare. Infarctele apar în special în rinichi, în zona medulară (în condiții de anoxie și hiperosmolaritate), și pot produce și necroză papilară. Nu sînt rare nici accidentele vasculare la nivelul sistemului nervos central (creier și măduvă spinală). În sîngele periferic numărul de reticulocite și bilirubina sînt de cele mai multe ori normale. Hematiile „în seceră“ pot fi puse în evidență *in vitro* numai în mediul lipsit de oxigen.

ANEMIILE HEMOLITICE CU HEMOGLOBINE ANORMALE, INSTABILE ȘI CU CORPI HEINZ

În unele hemoglobinopatii (Köln, Zürich, Gun Hill) forma hematiilor este normală, dar hemoglobina instabilă precipită în interiorul globulului roșu (corpi Heinz), a cărui rigiditate crește favorizînd sindromul de hemoliză extravasculară. În unele dintre aceste hemoglobinopatii precipitarea hemoglobinei este favorizată și de hemoliza produsă de contactul (ingestia) cu sulfamidele.

HEMOGLOBINOPATIILE CU HEMOLIZĂ ASOCIATĂ ALTOR SIMPTOME SAU SEMNE CLINICE MAJORE

ASOCIEREA HEMOLIZEI CU CIANOZĂ ȘI PRESIUNE NORMALĂ A OXIGENULUI ÎN SÎNGELE ARTERIAL

Boala apare prin înlocuiri de acizi aminați în lanțurile α sau β apropiate de locul de fixare a hem-ului. În hemoglobina M, histidina — care s-a arătat că are un rol important în funcția hem-ului — este înlocuită cu tirozină. Tirozina formează împreună

cu fierul din hem un complex care scade afinitatea hemoglobinei pentru oxigen și, prin scăderea și a efectului Bohr, cedează țesuturilor o cantitate de oxigen mai redusă. Cantitatea de metemoglobină circulantă crește.

Clinic, boala evoluează cu cianoză, apărută din copilărie, și cu anemie hemolitică moderată (vezi „Methemoglobinemiile”).

ASOCIEREA HEMOLIZEI CU POLICITEMIE

În unele molecule de hemoglobină anormale înlocuirea de aminoacizi are loc în zona apropiată carboxilului terminal. Acest fel de hemoglobine anormale fixează bine oxigenul în plămâni, dar îl cedează cu greu țesuturilor. Hipoxia tisulară secundară induce o secreție crescută de eritropoietină, care, prin stimularea măduvei hematopoietice, produce policitemie (creșterea hematocritului la 50—60%), fără leucocitoză sau trombocitemie. Bolnavii sînt moderat pletorici, au uneori epistaxisuri, iar la persoanele mai în vîrstă sînt mai frecvente crizele de angină pectorală. Boala se tratează prin sîngerări repetate, numai dacă este simptomatică.

ANEMIILE HEMOLITICE CU HEMATII HIPOCROME

HEMOGLOBINURIA PAROXISTICĂ NOCTURNĂ (SINDROMUL MARCHIAFAVA-MICHEL)

Pe lîngă talasemie, hipocromia globulelor roșii caracterizează — în grupul anemiilor hemolitice — și hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) sau sindromul Marchiafava-Micheli. Această boală este o anemie hemolitică dobîndită, caracterizată prin defecte de structură a hematiilor, leucocitelor și trombocitelor, care au o cantitate scăzută de fosfatază alcalină în alcă-

tuirea lor. Defectul principal este în structura membranei hematiilor și creează o sensibilitate crescută a acestora la acțiunea litică a complementului seric. Natura acestui defect de membrană este încă necunoscută. Examinat la microscopul electronic, globulul roșu prezintă adîncituri mari pe suprafața sa. În serul bolnavilor există o tendință la activarea spontană a complementului seric, care are o concentrație scăzută. Activarea complementului este favorizată de scăderi de mică importanță a pH-ului sanguin, de creșteri ale concentrației trombinei sau de modificări ale sarcinii electrice. Componentul 3 activat al complementului se fixează pe hematii și produce liza acestora — atît intravascular, cît și extravascular la nivelul splinei.

Aspectele clinice întîlnite sînt variate. Boala apare de obicei în jurul vîrstei de 30—40 de ani, de cele mai multe ori sub aspectul anemiei hemolitice, fie ca un sindrom de hemoliză intravasculară cu hemoglobinurie cu caracter nocturn, fie cu crize acute de dureri abdominale, simulînd urgențe chirurgicale. La bolnavii la care hemoliza este și extravasculară este prezentă splenomegalia. Hemoliza extra- și cea intravasculară sînt variabile ca intensitate și durată și uneori asociate. Hemosideruria cu caracter permanent (pînă la 10 mg/24 ore) complică evoluția bolii și este urmată de hiposideremie, care conferă bolii aspectul unei anemii hipocrome, făcînd-o confundabilă cu anemia feriprivă sau talasemia. Asocierea anemiei cu splenomegalia și leucotrombopenia duce și la confuzia cu ciroza hepatică.

Diagnosticul rezultă din îmbinarea aspectelor clinice și de laborator: anemie hipocromă cu leucotrombopenie, reticulocitoză, hiposideremie, scăderea complementului sanguin, hemoglobinurie și hemosiderurie, splenomegalie. Diagnosticul este întărit de rezultatele

pozitive ale testelor de rezistență globulară (hematiile acestor bolnavi lizează ușor în mediul acid cu pH-ul 6,4, în mediul izosmotic, dar cu forță ionică mică sau în medii îmbogățite cu trombină).

Evoluția bolii este diferită de la bolnav la bolnav: sînt întîlnite forme severe ce duc repede la moarte, forme cronice cu perioade acute și cu perioade lungi de remisiune, forme cronice benigne cu un sindrom hemolitic discret extravascular, forme cu vindecare spontană. Unii dintre bolnavi mor cu leucoză acută. În sângele bolnavilor se observă o populație dublă de hematii — unele normale și altele intens hipocrome; gravitatea evoluției este paralelă cu procentul de hematii cu caracter hipocrom, care variază de la caz la caz. Populația de globule roșii anormale se distruge mai ușor încă din stadiul de eritroblast sau reticulocit (hemoliză precoce).

Tratamentul este complex și constă în administrare de fier *per os* în doze de 1/10 din cele folosite în anemia feriprivă, administrare de androgeni în injecții intramusculare (200—300 mg pe săptămîină, timp de 3—4 luni). Derivații cumarinici cu acțiune anticoagulantă sînt folosiți pentru a reduce tendința la tromboze ce rezultă din activarea spontană a complementului și pentru a scădea cantitatea de trombină. Transfuziile cu sînge sînt contraindicate, întrucît măresc hemoliza. În anemiile grave cu stare de șoc vor fi folosite numai hematii spălate, pentru a îndepărta complementul. Splenectomia este inefficientă.

ANEMIILE HEMOLITICE CU SCHISTOCITE. ANEMIA MICROANGIOPATICĂ

În aceste anemii hematiile sînt normale inițial, dar liza extravasculară este datorată alterării pereților vaselor

mici, care favorizează coagularea intravasculară a sîngelui. Fibrina se depune pe pereții vaselor și formează corzi în interiorul lumenelor vasculare. Hematiile sînt obligate să treacă prin vase cu calibru diminuat. În contact cu suprafața rugoasă și dezendotelizată a vaselor, suferă un proces de uzură precoce și accentuată, care este în funcție de numărul vaselor alterate din organism.

În sângele periferic un procent mare de hematii apar sub formă de fragmente, cu contururi neregulate, cu extremități ascuțite, unele au formă de coif, altele sînt microsferocitare. Procentul acestor hematii modificate morfologic depășește 1. Se observă policromatofile, apariția de normoblaști în periferie, creșterea numărului de reticulocite, semne ale regenerării intense medulare. Hemoglobinuria și sideruria — semne ale hemolizei intravasculară — sînt rar observate. Probele de imunitate antiglobulinică sînt negative, factorii coagulării (trombocite și fibrinogen) adeseori scăzuți.

Cauza leziunilor vasculare este diferită: acest tip de anemie complică poliarterita, diferite tipuri de vasculite, hipertensiunea arterială malignă, purpura trombotică trombopenică, carcinomatoza, dezlipirea placentei, șocul endotoxic, arsurile întinse, coagulopatiile de consum.

Prognosticul și tratamentul anemiei microangiopatice depind de boala de bază.

ANEMIA HEMOLITICĂ PRIN TRAUMATIZAREA HEMATIILOR ÎN CORD SAU VASELE MARI

Globulul roșu normal rezistă la o forță de frecare de pînă la 3 000 dyne/cm². În împrejurările în care această forță este depășită, în special cînd în fața ventriculului stîng cu o forță de eiecție normală se află o stenoză

aortică foarte strînsă sau o proteză valvulară ce creează un flux turbulent, mai rar în cazuri de protezare a valvei mitrale sau în închideri incomplete ale defectelor de sept, apare un sindrom hemolitic secundar. Acest sindrom hemolitic este asemănător celui din anemia microangiopatică mai sus descrisă, cu lipsa însă a semnelor umorale ale coagulopatiei de consum. În unele cazuri, testul antiglobulinic direct este pozitiv, fapt ce sugerează intervenția unui mecanism autoimunitar.

ANEMIA HEMOLITICĂ OVALOCITARĂ (CU ELIPTOCITE SAU CU STOMATOCITE)

Hematii de formă ovală se întîlnesc normal numai la păsări, la cămilă și la lamă. La om, numai 1% din numărul hematiilor au în stare normală forma ovală. Cînd procentul celulelor ovale crește la peste 70 din hematii, faptul este datorat unui defect genetic moștenit, autozomal și dominant, legat uneori de antigenul Rh. Această modificare se întîlnește aproximativ la 0,02—0,05% din populație și boala poartă numele de *ovalocitoză ereditară*. Volumul globulului roșu este normal sau tinde spre macrocitoză; hematiile sînt normocrome.

Membrana acestor hematii are defecte de structură ce permit un flux exagerat de sodiu spre interiorul celulei; conținutul în apă și ioni al ovalocitelor este anormal: sodiul mult crescut și potasiul scăzut, conținutul total în apă crescut (de la 65%, cît este normal, la 78%). Repartiția anormală a ionilor presupune o suprasolicitare a pompei de cationi din membrană, cu consum mare de acid adenosintrifosforic. Ouabaina, inhibitor al pompei de cationi, scade ieșirea sodiului din hematie și duce la o creștere importantă (pînă la 180 μ^3) a volumului

ovalocitului (test de diagnostic). Testul de autohemoliză este intens pozitiv; hemoliza este parțial corectată prin adaos de glucoză sau acid adenosintrifosforic.

Ovalocitele se uzează mai ușor decît hematiile normale în torentul circulator și suferă o distrugere exagerată în splină.

Semnele clinice sînt uneori discrete; alteori, sindromul hemolitic și anemic sînt destul de importante și necesită transfuzii pentru reechilibrarea clinică.

ANEMIILE HEMOLITICE CU ACANTOCITE

Sînt extrem de rar întîlnite. Anemia hemolitică este de importanță redusă și ocupă un loc secundar în simptomatologia bolii. Bolnavii prezintă un sindrom de malabsorbție și umoral lipsa în ser a β -lipoproteinelor. Trigliceridele sînt absente, iar colesterolul mult scăzut. Pe frotiurile de sînge hematiile prezintă țepi și seamănă cu o castană verde. Globule roșii de formă asemănătoare sînt întîlnite și în boli hepatice cronice sau în uremie. Și în această acantocitoză secundară rezistența globulului roșu este redusă și favorizează hemoliza.

ANEMIILE HEMOLITICE CU HEMATII CU MORFOLOGIE NORMALĂ (ENZIMOPATIIILE)

Enzimopatiile formează un grup de boli ce au la bază o tulburare a metabolismului glucozei la nivelul hematiilor, datorită unei zestre enzimactice insuficiente sau anormale ce favorizează senescența prematură a celulei. Enzimopatiile pot fi împărțite în două grupuri, după calea metabolică afectată: anomalii în ciclul Embden-Meyerhoff și anomalii în șuntul pentozic.

aortică foarte strinsă sau o proteză valvulară ce creează un flux turbulent, mai rar în cazuri de protezare a valvei mitrale sau în închideri incomplete ale defectelor de sept, apare un sindrom hemolitic secundar. Acest sindrom hemolitic este asemănător celui din anemia microangiopatică mai sus descrisă, cu lipsa însă a semnelor umorale ale coagulopatiei de consum. În unele cazuri, testul antiglobulinic direct este pozitiv, fapt ce sugerează intervenția unui mecanism autoimunitar.

ANEMIA HEMOLITICĂ OVALOCITARĂ (CU ELIPTOCITE SAU CU STOMATOCITE)

Hematii de formă ovală se întâlnesc normal numai la păsări, la cămilă și la lamă. La om, numai 1% din numărul hematiilor au în stare normală forma ovală. Când procentul celulelor ovale crește la peste 70 din hematii, faptul este datorat unui defect genetic moștenit, autozomal și dominant, legat uneori de antigenul Rh. Această modificare se întâlnește aproximativ la 0,02—0,05% din populație și boala poartă numele de *ovalocitoză ereditară*. Volumul globulului roșu este normal sau tinde spre macrocitoză; hematiile sînt normocrome.

Membrana acestor hematii are defecte de structură ce permit un flux exagerat de sodiu spre interiorul celulei; conținutul în apă și ioni al ovalocitelor este anormal: sodiul mult crescut și potasiul scăzut, conținutul total în apă crescut (de la 65%, cît este normal, la 78%). Repartiția anormală a ionilor presupune o suprasolicitare a pompei de cationi din membrană, cu consum mare de acid adenozintrifosforic. Ouabaina, inhibitor al pompei de cationi, scade ieșirea sodiului din hematie și duce la o creștere importantă (pînă la 180 μ^3) a volumului

ovalocitului (test de diagnostic). Testul de autohemoliză este intens pozitiv; hemoliza este parțial corectată prin adaos de glucoză sau acid adenozintrifosforic.

Ovalocitele se uzează mai ușor decît hematiile normale în torentul circulator și suferă o distrugere exagerată în splină.

Semnele clinice sînt uneori discrete; alteori, sindromul hemolitic și anemic sînt destul de importante și necesită transfuzii pentru reechilibrarea clinică.

ANEMIILE HEMOLITICE CU ACANTOCITE

Sînt extrem de rar întîlnite. Anemia hemolitică este de importanță redusă și ocupă un loc secundar în simptomatologia bolii. Bolnavii prezintă un sindrom de malabsorbție și umoral lipsa în ser a β -lipoproteinelor. Trigliceridele sînt absente, iar colesterolul mult scăzut. Pe frotiurile de sînge hematiile prezintă țepi și seamănă cu o castană verde. Globule roșii de formă asemănătoare sînt întîlnite și în boli hepatice cronice sau în uremie. Și în această acantocitoză secundară rezistența globulului roșu este redusă și favorizează hemoliza.

ANEMIILE HEMOLITICE CU HEMATII CU MORFOLOGIE NORMALĂ (ENZIMOPATILE)

Enzimopatiile formează un grup de boli ce au la bază o tulburare a metabolismului glucozei la nivelul hematiilor, datorită unei zestre enzimactice insuficiente sau anormale ce favorizează senescența prematură a celulei. Enzimopatiile pot fi împărțite în două grupuri, după calea metabolică afectată: anomalii în ciclul Embden-Meyerhoff și anomalii în șuntul pentozic.

Bolile ce au ca substrat astfel de anomalii au o serie de caractere comune: se moștenesc autozomal-recesiv; boala o fac numai homozigoții, heterozigoții prezintă numai aberații enzimatic decelabile în laborator; liza hematiilor este produsă de factori externi ce fac manifest defectul enzimatic; morfologia hematică este normală, de multe ori cu macrocitoză datorită unei proporții mai mari de reticulocite, care rezistă mai bine agenților agresori; rezistența osmotică a hematiilor este normală; testul de autohemoliză este anormal, dar corectabil prin glucoză sau acid adenozintrifosforic; splenectomia are un efect terapeutic redus.

DEFICITUL DE GLUCOZO-6-FOSFAT-DEHIDROGENAZĂ (G-6-PD)

Patogenie. Deficitul acestei enzime a șuntului pentozic este relativ frecvent întâlnit în practică. Boala a fost identificată prin studiul anemiilor hemolitice apărute la indivizi tratați cu antimalaricul Primaquine. Acest medicament produce la unele persoane un sindrom hemolitic autolimitat; dispar din circulație numai hematiile vîrstnice, sărace în glutatation redus (GSH).

Defectul genetic care condiționează deficitul de G-6-PD este legat de cromozomul X, deci boala este transmisă de femei, dar se exteriorizează numai la bărbați. La unii indivizi la care formarea de G-6-PD este dependentă de o genă alelă anormală, care duce la formarea unei molecule de enzimă ce diferă de cea normală prin înlocuirea asparaginei cu acid aspartic în formula sa, cantitatea de enzimă formată este de numai 15% din cea normală. Această enzimă anormală migrează electroforetic ca și enzima normală și este prezentă la 15—30% din populația de culoare din America;

clinic, induce un sindrom hemolitic foarte discret. O altă genă anormală mutantă codifică formarea unei cantități de G-6-PD sub 1% din cantitatea normală — aceasta este gena zisă mediteraneană și întâlnită la 1‰ din populația din jurul Mării Mediterane.

Patogenia hemolizei este complexă: în mod normal un agent oxidant, așa cum este Primaquine, în contact cu hematia duce la formarea de H_2O_2 și de glutatation oxidat (GSSG) din glutatationul redus (GSH). Atît timp cît șuntul pentozic este normal, forma GSSG este redusă în GSH și treptat acțiunea agentului oxidant se epuizează, fără ca hematia să sufere. În lipsa unei cantități normale de G-6-PD forma oxidată a glutatationului nu mai este redusă în proporția optimă pentru buna funcționare a celulei. În aceste cazuri glutatationul oxidat formează o legătură disulfidică cu gruparea SH din poziția β 93 din molecula de hemoglobină. Ca urmare lanțul β își pierde rolul stabilizator al moleculei de hemoglobină și apar molecule ușor precipitabile, care, împreună cu proteinele din stroma hematiei, formează corpi Heinz ce favorizează liza precoce a celulei și apariția sindromului hemolitic.

Boala îmbracă clinic aspecte diverse: în cazurile în care enzima are valoare de pînă la 25% din cea normală, anemia hemolitică are un caracter episodic și autolimitat. Dacă G-6-PD este foarte mult scăzută, caracterul de autolimitare al anemiei dispăre și severitatea ei crește. Hemoliza este de obicei declanșată de administrarea de sulfamide, Cloramfenicol, Primaquine, Cloroquine, derivați de nitrofuran etc. De asemenea, infecții virotice (hepatita epidemică, gripa) sau bacteriene pot determina crize hemolitice. Este probabil că în aceste din urmă cazuri oxidarea glutatationului este urmarea creșterii cantității de piruvați sau de peroxid de hidrogen generat în pro-

cesul fagocitozei. În infecții, sindromul anemic poate fi foarte grav și reticulo-citoza poate lipsi prin acțiunea depresivă a infecției asupra măduvei.

Bolnavii cu deficit în G-6-PD sînt susceptibili la contactul cu planta numită bob (polen, păstăi), realizîndu-se favismul. După 1—2 zile de la inhalarea de bob apare criza hemolitică; bobul conține substanțe ce degradează GSH; în producerea hemolizei intervine și un factor imunologic. Favismul poate îmbrăca și forma unei anemii hemolitice cronice nesferocitare.

Diagnosticul deficitului de G-6-PD se face prin prezența episoadelor de hemoliză cu hematii de aspect normal și pe baza caracterului familial al acestei anemii.

Sindromul hemolitic poate fi extravascular, intravascular sau mixt. Liza-tul de hematii de la bolnavi reduce greu methemoglobina (testul de reducere a methemoglobinei). Hematiile prezintă corpi Heinz și determinarea calitativă sau cantitativă a G-6-PD confirmă diagnosticul. Boala trebuie deosebită de alte anemii hemolitice; mai greu este diagnosticul cu hemoglobinopatiile cu hemoglobine instabile; acestea din urmă au însă o migrare diferită electroforetică și se degradează la temperatura de 56°.

Anemii hemolitice asemănătoare produc și deficitul de glutathionperoxidază întâlnit la sugari, de glutathion-reductază, ca și deficitul de glutathion.

Tratamentul, în starea de urgență cu anemie gravă și șoc, constă în transfuzii sanguine. Importantă este profilaxia episoadelor hemolitice prin identificarea factorilor externi ce induc hemoliza și care trebuie cunoscuți de către medic și bolnav. De asemenea, identificarea purtătorilor asimptomatici (femei) ai acestor anomalii este importantă pentru profilaxia genetică. Splenectomia nu are efect în aceste enzimopatii.

ANOMALII ALE ENZIMELOR CICLULUI EMBDEN-MEYERHOFF

Deficitul de piruvatkinază produce un blocaj al fazei terminale a glicolizei anaerobe, ce are ca urmare sinteza unei cantități insuficiente de acid adenozintrifosforic, fapt care duce la uzura prematură a hematiei. În hematie se găsesc în cantitate crescută produși intermediari ai glicolizei (în special acid difosfoglicerice), fapt care conduce la accentuarea fenomenului Bohr (oxihemoglobina cedează mai mult oxigen țesuturilor).

Boala de origine genetică are caracter recesiv și este aparentă la homozi-goți, heterozigoții fiind numai pur-tători. Gravitatea procesului hemolitic este mult diferită de la bolnav la bolnav. Stările de stres accentuează hemoliza. Forma hematiilor este normală. Stări patologice asemănătoare produce și *lipsa de difosfoglicero mutază și fosfogliceratkinază*.

Tratamentul acestor enzimopatii este asemănător cu cel al defectului de G-6-PD. Administrarea în cure prelungite de acid folic (10 mg/24 de ore), ca și splenectomia au un efect favorabil moderat.

ANEMIILE HEMOLITICE ÎN CADRUL INFECȚIILOR

Orice infecție poate produce o scădere a duratei de viață a hematiilor; în unele cazuri hemoliza este importantă și devine aparentă clinic.

Mecanismele hemolizei sînt diferite:

— invazia directă a globulului roșu de către unii paraziți (plasmodiul malariei, *Bartonella bacilliformis*);

— producerea, de către bacterii (streptococ hemolitic, clostridii), a unor toxine cu acțiune hemolitică ce alterează membrana hematiei;

— aglutinarea hematiilor de către unii germeni și formarea de micro-

agregate ce sînt ulterior captate de sistemul reticulohistiocitar;

— apariția în circulație, în unele bacteriemii, a moleculelor mari de polizaharide, care, fixate pe hematii, activează calea alternă a complementului seric ce lizează celula.

Hipertrofia splinei în unele infecții favorizează o distrugere exagerată de hematii.

Sindromul hemolitic este în majoritatea cazurilor discret și confundat cu semnele clinice ale bolii de bază; mai rar sindromul hemolitic intravascu-

lar poate fi sever și trece pe primul plan. În aceste stări există sferocitoză, testul antiglobulinic este negativ, rareori poate fi pozitiv cu ser anti-complement. La aceste modificări de laborator se asociază cele ale bolii de bază (prezența paraziților în hematii, hemocultură pozitivă etc.).

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu anemiile hemolitice prin defect de structură a hematiei (enzimo- și hemoglobinopatii), ca și cu anemiile hemolitice produse de medicamente.

ANEMIA APLASTICĂ PURĂ

(Sinonime: anemia aplastică izolată, eritoblastopenia pură, eritoblastoftizia etc.)

Tulburarea primară eritroformatoare medulară apare relativ frecvent în *asociere* cu procese aregenerative ale seriei granulocito- și trombocitopoietice în cadrul panmielopatiei (sau panmieloftiziei). Tulburarea *izolată pură* eritoblastogenetică, este însă rară (raportul eritoblastopenie/panmieloftizie este de 1—2: 60—100) și are o etiologie și patogenie tot atât de puțin clarificate. De aceea azi, după criterii pur clinice, se deosebesc: *forme cronice și acute*.

FORMELE CRONICE ALE ANEMIEI APLASTICE PURE

Formele cronice sînt rare și apar la *copil și adult*.

La copil se deosebesc forme *aplastice* veritabile (cu lipsă de eritroblaști în măduvă și de reticulocite în sângele periferic), forme *hipoplazice* (tipul Josephs-Blackfan-Diamond) sau eritoblastopenia constituțională (cu scăderea eritroblaștilor și a reticulocitelor) și forme *pseudoaplastice* (cu prezența eritroblaștilor, dar cu blocaj de maturare și deci lipsă de reticulocite în periferie). Boala apare congenital sau în primele luni după naștere; copiii prezintă o anemie normocromă

normocitară, cu cifre normale de granulocite și trombocite; Fe seric este crescut.

Prognosticul este sever, rareori producîndu-se remisiuni spontane sau terapeutice.

Tratamentul electiv este corticoterapia, aplicată cît mai precoce, uneori menținută ani de zile în doze de întreținere. În caz de eșec: transfuzii sanguine, implicînd riscul hemosiderozei și al hepatitei.

La adult au fost descrise puține cazuri, boala interesînd îndeosebi bărbați între 50 și 70 de ani.

Etiopatogenia nu este cunoscută; s-au incriminat substanțe chimice și medicamente mielotoxice, mecanisme imunopatologice (factori anti-nuclei eritroblastici). În unele eritoblastopenii au fost descoperite „timoame benigne“, a căror ablație a dus la vindecare.

Clinic apare o anemie normocromă progresivă (cu dispariția reticulocitelor din sângele periferic), necesitînd transfuzii repetate, care duc deseori la hemosideroză.

Diagnosticul se sprijină pe aspectul medular cu număr de celule normal, dar cu reducerea pînă la dispariție a precursorilor eritrocitari, și pe Fe seric crescut.

Prognosticul este mai bun decât în panmieloftizie (în care există suplimentar riscurile infecțios și hemoragic). S-a semnalat apariția de leucoze la unii dintre acești bolnavi.

Tratamentul este simptomatic și constă în substituția sanguină (prudență, pentru a evita pe cât posibil supraîncărcarea cu fier), administrarea de androgeni și, în ultimul timp, folosirea tot mai sistematică a corticoizilor, care au dat unele rezultate favorabile. În cazuri extreme, care necesită transfuzii prea multe, s-a folosit splenectomia.

FORMELE ACUTE ALE ANEMIEI APLASTICE PURE

În anemiile hemolitice (în special în sferocitoza ereditară, dar și în anemii hemolitice nesferocitare imunologice și hemoglobinopatii) au fost mai demult semnalate „crizele aplastice” eritropoietice izolate, durînd zile pînă

la săptămîni. Dar și în cursul altor boli au fost descrise crize aplastice eritropoietice, mascate de durata de viață lungă a eritrocitelor și caracterizate prin dispariția reticulocitelor din sîngele periferic, iar medular, prin dispariția selectivă pasageră a eritroblaștilor. Factorii declanșanți incriminați au fost: infecții diverse (pneumonii, mononucleoză, viroze), reacții alergice, substanțe medicamentoase (Cloramfenicol, benzen, barbiturice, santonină, piramidon, sulfamide, H.I.N., PAS), înțepături de insecte. Uneori au fost observate concomitent eritroblastopenie și agranulocitoză, punîndu-se în evidență anticorpi ant eritrocitari.

Cazuri frecvente de eritroblastoză au fost semnalate în ziua a 4-a — a 5-a a anuriilor și în afecțiunile renale cronice, fără a se cunoaște patogenезa.

Terapeutic, în cazuri severe, se va face substituție sanguină. În cazurile splenectomizate nu s-a mai semnalat apariția crizelor aplastice.

METHEMOGLOBINEMIA ȘI SULFHEMOGLOBINEMIA

Methemoglobinemia și sulfhemoglobinemia reprezintă alterări ale structurii hemoglobinice datorite unor factori genetici sau acțiunii unor factori dobîndiți (toxici). În ambele situații, capacitatea de transport a oxigenului este deficitară.

Methemoglobina (MetHb) nu este o hemoglobină (Hb) patologică; ea se produce continuu la individul normal, dar nu depășește 1,5—2% din hemoglobină, prin intervenția unor mecanisme enzimatiche eritrocitare reductoare. Methemoglobina este forma oxidată a Hb normale, de care diferă prin Fe^{3+} (fier feric), care nu poate lega și transporta oxigenul în comparație cu Fe^{2+} (fier feros) al Hb normale. Principala enzimă reductoare eritocitară este MetHb-reductaza dependentă de NADH (sau diaforaza I Scott); alte enzime reductoare, dar cu acțiune mult mai slabă, sînt MetHb-reductaza dependentă de NADPH (sau diaforaza II Scott) și GSH (glutathionreductaza). Se deosebesc 3 forme de methemoglobinemii:

1. *Deficitul genetic de diaforază I* duce la apariția *methemoglobinemiei de tip enzimatic*. În această situație, MetHb

produsă normal se acumulează prin deficitul mecanismelor reductoare. Simptomul cardinal — cianoza — apare imediat după naștere sau în primele luni postnatale. Transmiterea ereditară este *recesivă*.

2. O a doua formă de *methemoglobinemie ereditară* este produsă de o *anomalie congenitală a componentei globinice a hemoglobinei: hemoglobina M (Hb M)*. Ea determină fixarea ireversibilă a fierului în molecula de hemoglobină sub formă trivalentă (Fe^{3+}), nefuncțională. Indivizii cu methemoglobinemie prin HbM sînt heterozigoți; starea homozigotă nu este compatibilă cu viața. Ereditatea este *dominantă*.

3. *Methemoglobinemiile dobîndite*, mult mai frecvente decît cele ereditare, se datoresc *producerii excesive de methemoglobină prin acțiunea toxică a unor substanțe methemoglobulinizante*. Cele mai frecvent întîlnite sînt coloranții anilnici, sulfamidele, fenacetina, nitriții, nitrații, nitrobenzenul, nitroglicerina, trinitrotoluolul, fenilhidrazina. Aceste substanțe pătrund în organism fie

voluntar (ca medicamente), fie accidental.

Methemoglobinemiile sînt frecvente la sugar și copilul mic.

La sugari, cărora li se prepară alimentele cu apă de fîntînă cu conținut crescut de nitrați (care se transformă în nitriți sub acțiunea florei intestinale), pot apărea methemoglobinemii. De asemenea în spanac, care conține mult nitrat, păstrat sub formă preparată, apar nitriți, sub acțiunea bacteriană. La sugari s-a semnalat methemoglobinemie produsă de rufele de spital care poartă ștampila cu culori de anilină. Acțiunea toxică dispare prin fierberea rufelor. De asemenea la vîrsta sugarului și a copilului mic este frecventă ingestia de mine de creion sau de cretă conținînd coloranți anilinici. Sensibilitatea la toxici methemoglobinizanți se explică la această vîrstă prin reductibilitatea mare a oxihemoglobinei fetale și prin fragilitatea sistemelor enzimatică. Absorbția digestivă a unor cantități crescute de nitriți și sulf (apă de fîntînă, medicamente) duce la apariția „cianozei enterogene” prin producerea de methemoglobină și sulfhemoglobină.

Sulfhemoglobina, încă insuficient definită chimic, apare prin acțiunea hidrogenului sulfurat asupra hemoglobinei, producînd o alterare ireversibilă a acesteia, pe care o face improprie pentru transportul oxigenului.

Sulfhemoglobinemia este excepțional ereditară. De obicei apare prin influența unor factori toxici exogeni, adeseori medicamente, care conțin sulf (sulfamide, purgative), fenacetină, acetanilidă. Este favorizată de constipație și abuzul de purgative. Suferința are caracter benign, tinde la recidive, dar nu scurtează viața. Sulfhemoglobina nu poate fi reconvertită în hemoglobină normală (ca de exemplu MetHb), dar dispare din sînge odată cu eritrocitele alterate, ajunse la limita de viață și eliminate din circulație.

Clinic, methemoglobinemia se distinge prin coloritul cianotic albastru-violaceu, uneori cu nuanță cenușie-brună, interesînd cu predilecție buzele, unghiile, bolta palatină. Sîngele are culoare brună-ciocolatie. Intensitatea cianozei este proporțională cu procentul de methemoglobină sanguină; ea apare la o creștere a methemoglobinei peste 2—3%. Valorile obișnuite se află între 15 și 30%. În formele ereditare cianoza apare postnatal, în cele dobîndite, curînd după pătrunderea toxicului methemoglobinizant în organism. La valori de peste 30—40% methemoglobină se pot instala manifestări hipoxice (astenie, somnolență, cefalee, amețeli, dispnee). Hipoxia poate declanșa, uneori, o discretă poliglobulie secundară, reactivă. În methemoglobinemii severe (peste 50% MetHb) se instalează uneori anemii hemolitice. Valori peste 60—70% MetHb nu sînt compatibile cu viața; se însoțesc de colaps, comă și duc la exitus.

Diagnosticul methemoglobinemiilor se sprijină pe depistarea sindromului clinic cianogen, legat de o expunere toxică accidentală sau medicamentoasă, pe date anamnestice familiale referitoare la incidența unor suferințe similare la ascendenți sau colaterali. Confirmarea diagnosticului se face prin *dozarea methemoglobinei, examenul spectroscopic și electroforeza Hb* (în cazul HbM). Spectroscopia are rol decisiv în diagnosticul pozitiv și diferențial. Astfel methemoglobina provenită din Hb normală are un spectru maxim de absorbție la 632 nm și se constată în formele hipoenzimatică ereditară și cele toxice. În formele genetice produse de HbM, se găsește un maximum de absorbție spectral între 600 și 622 nm. Pentru izolarea HbM se mai poate recurge la electroforeza în bloc de amidon sau la cromatografia pe coloană.

Sulfhemoglobina are un spectru caracteristic de absorbție la 620 nm, care dispare după tratare cu cianura de potasiu.

Corpii Heinz, stigmat de hemoliză, se găsesc uneori în formele dobândite și lipsesc de obicei în cele ereditare.

Dozarea methemoglobinei pune în evidență procente mai mari decât la normali (*Methemoglobina* $>2\%$), valorile curente situându-se între 5 și 10%, iar în formele severe ajungând la peste 40%.

Diagnosticul diferențial se face cu alte boli cianogene circulatorii (afecțiuni congenitale cu șunt drept-stâng), respiratorii, poliglobulia, intoxicația cu carboxihemoglobină.

Prognosticul este variabil în funcție de etiologie. Formele dobândite dispar odată cu suprimarea contactului cu substanța nocivă; cele ereditare au evoluție cronică, nu se vindecă, dar nu duc la o scurtare a duratei de viață.

Tratament. Se folosesc agenți reductori, activatori ai diaforazei II, îndeosebi albastrul de metilen (sau de toluidină) și acidul ascorbic. În fazele active ale formelor ereditare se fac injecții i.v. lente cu soluție 1% de albastru de metilen, în doze de 1—1,5 mg/kilocorp sau se aplică *per os* doze de 60 mg/zi, fracționate, timp de 3 zile. Acțiunea este rapidă, eficace. La bolnavii care prezintă concomitent un deficit de G-6-PDH, albastrul de metilen nu este util și poate genera accidente hemolitice acute.

Acidul ascorbic se administrează *per os* sau i.v., în doze fracționate de 300—600 mg/zi.

În formele dobândite, prima măsură necesară este suprimarea contactului cu substanța methemoglobinizantă, ceea ce duce, de obicei, la o recuperare rapidă în formele ușoare și medii. În formele ereditare se aplică medicația reductoare. În situații extreme pot fi necesare exsanguinotransfuzii sau hemodializă. În sulfhemoglobinemie nu există alt tratament decât suprimarea acțiunii substanței nocive.

POLYCYTHEMIA VERA

(Sinonime: policitemia primară, boala Vaquez-Osler)

Polycythemia vera (PV) este o tulburare mieloproliferativă cronică, progresivă, care apare în special la vîrsta medie de viață, cu un raport între sexe (bărbați/femei) de 1,5:1.

Citologic, boala se caracterizează printr-o creștere predominantă a numărului de eritrocite (*eritrocitoză sau poliglobulie*), la care se asociază, în grade variate, o creștere a numărului de leucocite și trombocite (*pancitoză*). Măduva osoasă este hipercelulară pe toate seriile, indicînd că tulburarea de bază este o *panmieloză*. În stadiile avansate de boală, în măduva osoasă se adaugă o creștere a activității celulelor stromale (fibroblaști, osteoblaști și osteoclaști), iar în sînge apar granulocite imature, eritroblaști și eritrocite cu morfologie anormală („în lacrimă”, ovalocite, schistocite) — semne ale unei hematopoieze extramedulare.

Polycythemia vera este o boală rară, cu o incidență de 4—6 cazuri la 1 000 000 de locuitori pe an (aproximativ 100 de cazuri noi pe an în țara noastră).

Etiopatogenie. Etiologia bolii nu este cunoscută. Studii recente au pus în evidență, pe de o parte, existența unei

clone anormale de celule-sușă pluripotente, iar pe de altă parte, prezența unui factor umoral care stimulează activitatea celulelor-sușă pluripotente, predominant a celor orientate spre eritropoieză. Acest factor umoral, stimulator, nu este identic cu eritropoietina.

Creșterea masei eritrocitare (>36 ml/kg la bărbat și 32 ml/kg la femeie) duce la augmentarea masei sanguine totale și a vîscozității sîngelui, încetinirea vitezei de circulație și hipoxie tisulară. Majoritatea simptomelor și semnelor clinice sînt rezultatul acestor modificări.

Anatomie patologică. *Măduva osoasă* — obținută prin aspirare — arată de obicei o panmieloză. Frotiurile, făcute din grunji sînt hipercelulare, cu un număr crescut de megacariocite. Puncția-biopsie și examinarea secțiunilor histologice dau informații mai precise asupra celularității medulare. Ele sînt esențiale pentru diagnosticul de mielofibroză și osteoscleroză. Colorații speciale pot pune în evidență o creștere a fibrelor de reticulină, precocă în evoluția bolii. Aceasta poate repre-

zenta un stadiu inițial în dezvoltarea ulterioară a mielofibrozei. Fierul medular este scăzut sau absent.

Splina și ficatul sînt mărite de volum. Volumul crescut al splinei se datorește numai în parte umplerii ei cu sînge. Factorul esențial este hematopoieza extramedulară. Pe măsură ce boala progresează, dimensiunile ficatului tind să crească tot prin hematopoieză extramedulară.

Simptomatologie. *Debutul* este de obicei insidios. Cele mai frecvente tulburări inițiale sînt cefaleea, vertijul, tulburările vizuale (senzația de praf în ochi, puncte lucitoare și mobile, scotoame), astenia și pierderea ponderală. În unele cazuri boala poate debuta aparent brusc, printr-un episod trombotic acut (cerebral sau pulmonar, infarct de miocard etc.) sau o sîngerare anormală la o traumă minoră sau postoperatorie.

Simptomele sînt variate și nespecifice și pot fi legate de aproape toate organele și sistemele. Cele mai frecvente *simptome neurologice* sînt cefaleea intensă și persistentă, vertijul, insomnia, paresteziile, tulburările vizuale și astenia. Diverse tulburări psihice (depresiune, confuzie, halucinații etc.) pot pune probleme de diagnostic diferențial. *Simptomele cardiovasculare* cuprind un istoric de angină pectorală sau de claudicație intermitentă. *Epigastralgia* este un simptom comun și poate fi legată de existența ulcerului peptic sau de creșterea rapidă a splinei. *Pruritul* se întîlnește la 1/4 din cazuri și apare în special după baie caldă. El nu există în alte tipuri de eritrocitoze. *Artralgiiile* sînt frecvente și au la bază hiperuricemia.

Dintre *semnele clinice*, cianoza rcșie a tegumentelor și mucoaselor este evidentă la peste 90% din bolnavi. Suprafețele de piele cele mai expuse la variațiile de temperatură (față și degete) au culoarea modificată. *Spleno-*

megalia este prezentă în 90% din cazuri și are valoare diagnostică. Inițial, splina este numai moderat mărită și suplă, dar ulterior crește mult și devine dură. *Ficatul* este mărit în 30—50% din cazuri. *Hipertensiunea arterială* se găsește într-un procent variabil și se poate normaliza după reducerea volumului sanguin prin flebotomie.

Diagnostic. Numărul *eritrocitelor* variază între 7 000 000 și 12 000 000/mm³, hemoglobina între 18 și 24 g/100 ml și hematocritul între 60 și 92%. Pentru diagnostic, hematocritul este cel mai important. Numărul de reticulocite este normal. Viteza de sedimentare a eritrocitelor este foarte scăzută (1—2 mm/1 oră) din cauza hematocritului mare. Masa eritocitară este crescută (la bărbat ≥ 36 ml/kg; la femeie ≥ 32 ml/kg), ea intrînd în criteriile de diagnostic.

Numărul *leucocitelor* variază între 12 000 și 20 000/mm³. Uneori pot să apară în sînge granulocite imature. Morfologic, leucocitele sînt normale, dar citochimic se poate demonstra o creștere marcată a fosfatazei alcaline în granulocitele mature. Acest fapt ajută la diferențierea PV de leucemia granulocitară cronică, în care fosfataza alcalină leucocitară este scăzută.

Numărul *trombocitelor* depășește valoarea normală la cca 50% din bolnavi și variază între 450 000 și 1 000 000/mm³. Pe frotiu pot fi observate macrotrombocite, adesea cu forme bizare și rar fragmente de megacariocite. S-au pus în evidență și anomalii calitative, funcționale, ale trombocitelor (scăderea activității factorului 3 trombocitar).

Volumul sanguin total este crescut, ajungînd la 8—10 l. Excesul se realizează prin creșterea volumului eritocitar (hipervolemie cu poliglobulie).

Viscozitatea sîngelui este de 5—8 ori mai mare decît normal.

Măduva osoasă este hipercelulară. Acidul uric este crescut în sânge sau urină la 30% din bolnavi.

Saturația în oxigen a sîngelui arterial este normală ($\geq 92\%$). Ea deosebește PV de eritrocitozele secundare prin hipoxie.

Vitamina B_{12} din ser este crescută (> 900 pg/ml de ser), ca și capacitatea serului de a lega vitamina B_{12} ($> 2\ 200$ pg/ml ser).

Histamina din sânge și urină este crescută și poate ajuta diferențierea bolii de celelalte tipuri de eritrocitoze.

Diagnostic pozitiv. S-a propus o codificare, bazată pe două categorii de criterii (tabelul S.H. IV).

bleme de diagnostic diferențial și în cadrul sindroamelor de mieloproliferare, întrucît poate fi o modalitate de debut a leucemiei mieloide cronice sau a mielosclerozei; cariotipul și biopsia medulară precizează în general diagnosticul.

Complicațiile vasculare (trombozele și hemoragiile) sînt cauza cea mai frecventă de morbiditate și mortalitate la bolnavii netratați. Peste 75% din bolnavii netratați care suferă *intervenții chirurgicale* fac, în timpul operațiilor sau după, complicații hemoragice și trombotice. La grupul de bolnavi în remisiune, morbiditatea scade de 3 ori și mortalitatea de 7 ori. *Ca atare,*

Tabelul S.H. IV

Criterii de diagnostic în Polycythemia vera (PV)
(după Glass și Wassermann, 1970)

Categoria A	Categoria B
1. Creșterea masei eritrocitare (măsurată prin marcarea E cu ^{51}Cr) $\delta \geq 36$ ml/kg $\phi \geq 32$ ml/kg 2. Saturația arterială normală în O_2 a sîngelui $\geq 92\%$ 3. Splenomegalie (splina palpabilă sau mărită radiologic)	1. Trombocitoză $\text{Tr.} \geq 400\ 000/\text{mm}^3$ 2. Leucocitoză $\text{L} \geq 12\ 000/\text{mm}^3$ (în absența febrei sau infecției) 3. Fosfataza alcalină leucocitară > 100 (în absența febrei sau infecției) 4. Creșterea vitaminei B_{12} în ser > 900 mg/ml sau creșterea capacității serului de a lega vitamina B_{12} din ser $\geq 2\ 200$ pg/ml

Se acceptă diagnosticul de PV dacă sînt prezente cele trei criterii din categoria A ($A_1 + A_2 + A_3$) sau dacă la primele două criterii din categoria A se adaugă două criterii din categoria B ($A_1 + A_2 + 2B$).

Diagnostic diferențial. Se vor elimina: poliglobulia relativă (falsă sau „de stres”) și diversele cauze de poliglobulie secundară (pulmonară, renală). *Polycythemia vera* pune pro-

nici un bolnav cu PV netratată nu va fi supus unei *intervenții chirurgicale majore*, dacă nu este absolut necesar. În urgențe, se va reduce masa eritrocitară (practic hematocritul), pînă la niveluri normale, prin flebotomii repetate și reinjectarea plasmei proprii.

Pruritul poate fi în unele cazuri foarte intens și se poate complica cu leziuni cutanate (echimoze, peteșii, urticarie, eczemă).

Hiperuricemia și hiperuricozuria pot duce la apariția *artritei gutoase, litiazei renale și nefropatiei cu acid uric*.

Leucemia acută este considerată faza terminală din evoluția naturală a bolii și/sau o complicație după tratamentul cu radiații ionizante (^{32}P).

Evoluție și prognostic. În prezent se consideră că evoluția naturală a bolii se face în trei faze, și anume: a) faza de eritrocitoză, în care predomină o proliferare eritrocitară, benignă, ordonată, intramedulară; b) faza de epuizare, în care apar focare de hematopoieză extramedulară și c) faza blastică, terminală, cu tablou de leucemie acută.

Bolnavii netratați mor în primele 18 luni de boală, în proporție de 50%. Principalele cauze de moarte sînt trombozele venoase și arteriale. La cei tratați numai cu flebotomie durata de supraviețuire crește la 3—9 ani, iar la cei tratați cu flebotomie și chimioterapie (sau ^{32}P), la 10—15 ani.

Tratamentul PV are un caracter preventiv (anticipează complicațiile posibile) și trebuie adaptat, continuu, fazei de evoluție a bolii.

În *faza de eritrocitoză* se aplică o terapie specifică și una nespecifică.

Terapia specifică are un dublu scop: (a) scăderea masei eritrocitare (a volumului sanguin), practic a hematocritului, pînă la valori normale (sub 45%) prin flebotomie și (b) inhibiția producției de celule medulare prin terapie mielosupresivă.

Terapia nespecifică urmărește: (a) scăderea producției crescute de acid uric și a complicațiilor sale prin inhibitori ai xantinoxidazei, uricozurice, alcalinizarea urinei și creșterea ingestiei de lichide; (b) combaterea pruritului cu antihistaminice; (c) compensarea deficitului de fier sau acid folic prin administrare de fier și, respectiv, de acid folic; (d) tratarea complica-

țiilor trombotice prin anticoagulante (heparină, dicumarinice).

Flebotomia este metoda inițială de tratament pentru toate cazurile de PV. Cantitatea de sînge recoltată variază între 300 și 500 ml. Frecvența sîngerărilor poate fi zilnică sau la două zile. La bolnavii în vîrstă sau cu tulburări cardiovasculare, flebotomiile se fac în cantități mai mici (200—300 ml) și cu frecvență mai redusă (de două ori pe săptămînă). Rezultatele flebotomiilor constau în reducerea la normal a masei eritrocitare, a viscozității și a vitezei de circulație a sîngelui, a pletorei și a hipertensiunii arteriale. Sîngerările pot duce la depleția rezervelor de fier¹, cu simptome și semne clinice de deficit (anorexie, astenie, disfagie și glosită), în special la femei. În urgențe (preoperator sau în iminență de tromboză) se poate recurge la o metodă „eroică” de sîngerări masive (500—1 000 ml) și la injectarea plasmei proprii sau a unor preparate de Dextran.

Mielosupresia se poate face cu agenți chimioterapici sau cu fosfor radioactiv (^{32}P).

Dintre *agenții chimioterapici*, cei mai utili sînt agenții alchilanți: busulfanul (Myleran, Citosulfan), clorambucilul (Leukeran), ciclofosfamida, melphalanul (Alkeran) și sarcolizina. Doza de inducție este de 2—4 mg/zi pentru busulfan, 2—8 mg/zi pentru clorambucil, de 50—150 mg/zi pentru ciclofosfamidă, de 2—4 mg/zi pentru melphalan și de 10 mg/zi pentru sarcolizina. Schema de întreținere este intermitentă (o lună tratament, alternînd cu o lună pauză). Se pot obține remisiuni complete la 85% din cazuri. Busulfanul poate produce efecte secundare marcate (aplazie medulară, pigmentarea pielii, fibroză pulmonară, amenoree, impotență sexuală etc.). Ca atare, nu se dă tratament de între-

¹ Cu fiecare 500 ml sînge se pierde circa 250 mg fier.

ținere cu busulfan. El are o indicație specială pentru formele cu trombocitoză marcată. Ciclofosfamida poate genera cistită hemoragică, alopecie, hematurie, tulburări digestive. Sarcolizina poate da tulburări gastrointestinale. Rezultate bune au fost obținute cu clorambucil și melphalan.

*Fosforul radioactiv (^{32}P) se administrează i.v. 3—5 mCi (milicuri) (0,5 — 1 mCi pentru 10 kg greutate). Dacă după 3 luni nu apare nici o modificare a numărului de trombocite și leucocite, se repetă o nouă doză de 3 mCi. Într-o perioadă de 6 luni nu se administrează mai mult de 7 mCi. Calea orală dă rezultate incerte, din cauza variației în absorbția gastrointestinală. ^{32}P poate induce remisiuni pe perioade mari (6 luni până la câțiva ani!) la 75—85% din cazuri. Există însă date sugestive ale unei relații cauzale între terapia cu ^{32}P și apariția leucemiei acute. Ca atare, *folosirea acestei metode este rezervată bolnavilor în vîrstă de peste 50 de ani sau celor refractari la alte metode.**

Concomitent cu terapia specifică se aplică și o terapie nespecifică. Pentru prevenirea complicațiilor hiperurice-

miei este indicat un inhibitor al xantinoxidazei și anume allopurinolul (Zyloprim, Zyloprim) în doze de 400—600 mg/zi. Pentru combaterea pruritului se recomandă antihistaminice.

În *faza de epuizare* terapia se adaptează semnelor majore ale bolii. Hepato-splenomegalia și trombocitoza pot fi reduse cu terapie mielosupresivă, cu doze mai mici și în cure mai scurte decît în prima fază, ca să se evite aplazia medulară. Aoemia severă cu semne de hemoliză se tratează cu corticosteroizi și transfuzii de eritrocite spălate. În cazurile în care se pune în evidență o insuficiență de producție de eritrocite se face tratament cu hormoni androgeni (Testosteron). Splenomegalia progresivă, însoțită de infarcte repetate și creșterea hemolizei, aduce în discuție splenectomia. Hepatomegalia (uneori enormă) și trombocitoza, care pot să apară după splenectomie, pot fi controlate printr-o terapie cu citosulfan.

În *faza blastică, finală*, terapia este similară celei din leucemia acută. Se va evita o chimioterapie agresivă și se va folosi o terapie de substituție și simptomatică.

LEUCEMIILE

Leucemiile constau din înmulțirea necontrolată a celulelor sanguine tinere, urmată obișnuit, dar nu obligatoriu, de descărcarea lor în exces în sângele periferic și de infiltrația lor în diferite țesuturi ale organismului. Înmulțirea necontrolată se însoțește — în leucemiile *acute* — de un deficit total de maturare, astfel că se înmulțesc numai celulele foarte tinere. În leucemiile cronice, înmulțirea nu se însoțește de tulburări de maturare, astfel că apare o creștere a numărului de celule de toate vîrstele, predominînd vîrsta medie — în leucemia mieloidă cronică sau vîrsta adultă — în leucemia limfoidă cronică. În mod obișnuit proliferarea afectează selectiv masa de celule tinere sau anumite tipuri de celule diferențiate spre linia mieloidă, limfoidă, eritocitară sau megacariocitară. Apar astfel leucemiile cunoscute ca mieloide, limfoide, nediferențiate, megacariocitare. Procesul leucemic proliferativ începe în organele leucoformatoare principale (măduvă osoasă, ganglion limfatic), apoi se extinde în general în toate țesuturile cu structuri reticuloendoteliale și cu potențial hematopoietic embrionar sau postembrionar. Există astfel

în leucemia mieloidă cronică (Lmc) un debut leucemic în măduvă și o proliferare extramedulară în ficat și splină; în leucemia limfoidă cronică (Llc) începutul este obișnuit în ganglionii limfatici, extinzîndu-se în măduva osoasă, splină și alte țesuturi.

Etiopatogenie. Cu toate cercetările din ultimii 25 de ani, etiologia leucemiilor, ca și a bolilor canceroase în general la om a rămas încă incertă. Cercetările de patologie experimentală au dovedit sigur etiologia virotică la păsări și animale (în special la șoarece și șobolan), însă la om această etiologie nu este dovedită. Observațiile de epidemiologie au adus unele argumente privind rolul radiațiilor ionizante, în special prin urmărirea frecvenței crescînde în timp a cazurilor de leucemie după exploziile nucleare din Japonia. Asupra patogeniei leucemiilor există date noi care lămuresc natura procesului leucemic, pe baza cercetărilor asupra replicării acizilor nucleici și a tulburărilor de proliferare ce decurg din dereglarea acestor replicări.

Etiologia leucemiilor se poate discuta în prezent din punctul de vedere al *factorilor favorizanți* — care par să aibă o anumită importan-

ță — și al *factorilor determinanți* — care, deși nedovediți, necesită a fi trecuți în revistă, fie că sînt de natură virală, fie că sînt de natură iradiantă.

În ce privește factorii etiologici favorizanți se constată o anumită frecvență a diverselor tipuri de leucemii după sex, vîrstă, teritorii geografice sau după expunerea îndelungată la anumiți factori toxici, în condiții speciale de mediu.

Ca frecvență generală, în cadrul bolilor canceroase, există variații statistice după regiuni, fiind admis un procentaj mediu în jur de 5 dintre toate cancerule. Frecvența la 100 000 de locuitori, pentru zonele nordice — ca Suedia și Norvegia — și pentru S.U.A. este de 7,5. În Japonia, leucemiile sînt de 2—3 ori mai rare ca în S.U.A., iar leucemiile limfatice cronice sînt aproape absente. În S.U.A. frecvența leucemiilor de orice tip este de 7 ori mai mare la albi decît la negri.

Frecvența leucemiilor, din relațiile ultimilor statistici, crește semnificativ pe scară mondială.

După sex, există o frecvență relativ mai mare a leucemiilor la bărbați.

La copii se remarcă o frecvență maximă în primii 5 ani de viață, cu predominanță absolută a formelor acute, în special limfoblastice; predominanța acestor forme se întîlnește pînă la vîrsta de 20 de ani. Între 20 și 45 de ani predomină leucemia mieloidă cronică, iar după 45 de ani leucemia limfatică cronică, care atinge maximum de frecvență după 65 de ani. În forma sa acută, leucemia mielomonocitară predomină la vîrsta medie.

Factorii predispozanți genetici sînt greu de apreciat, întrucît majoritatea cazurilor de leucemii apar izolate într-o familie; există însă o frecvență mai mare în familiile de canceroși, după cum se remarcă

rare aglomerări de anumite tipuri de leucemii la frați și surori sau la părinți și copii. De reținut este faptul că leucemia acută survenită la mame în perioada de gestație nu se transmite la făt. Pe un studiu mare de gemeni, leucemia apare la ambii copii la 25% din cazurile de homozigotism.

Importanța etiologică a factorilor ereditari s-a reconsiderat în urma descoperirii anomaliilor cromozomiale din sindromul Down cu mongolism. Frecvența leucemiilor la copii cu acest sindrom, cu aberația trisomică în grupa cromozomială G_{21} , este de 5—15 ori mai mare comparativ cu copii normali. La acești copii predomină leucemia mieloblastică, și nu cea limfoblastică.

Studiile cromozomiale din ultimii ani nu au precizat importanța defectului genetic, ereditar sau dobîndit, în apariția leucemiilor. În afară de cromozomul Ph_1 (Philadelphia), cu mare frecvență în leucemia mieloidă cronică, în leucemia limfatică cronică nu există anomalii caracteristice. În leucemia acută apar anomalii cromozomiale la 50% din cazuri, dintre care unele stabilizate, determinînd clone celulare cu markerii caracteristici fiecărui caz. Aceste observații noi nu au adus date suplimentare asupra importanței factorilor ereditari, modificările cromozomiale putînd fi dobîndite și poate nelegate de patogeniza procesului leucemic. Nu există încă studii sistematizate asupra modificărilor cromozomiale din familii de leucemici. Se citează însă prezența de cromozomi Ph_1 la 2 membri normali dintr-o familie cu un caz de leucemie mieloidă cronică. Pe de altă parte, unele afecțiuni sanguine considerate ca stări preleucemice și în care s-a găsit cromozom Ph_1 au evoluat către leucemie.

Factorii predispozanți din mediul înconjurător. Un rol redus se atribuie stărilor de infecție cronică sau stărilor alergice, deși

încă de mult s-a considerat că infecțiile parazitare cronice, prin solicitarea reactivă a sistemului sanguin, ar putea fi factori leucemogeni. Nu se cunosc cazuri de contagiozitate între oameni sau de la animale la om. S-a remarcat însă incidența crescută în anumite aglomerări populaționale după expunere îndelungată la anumite toxice. Astfel, rolul expunerilor la derivați benzolici pare să fie dovedit pentru sindroamele de mieloproliferare acute sau cronice, după o fază de insuficiență medulopoietică. În ultimul timp se discută și rolul leucemogen al anumitor droguri, ca arsenicalele, sulfamidele, fenotiazina, precum și al insecticidelor și detergenților. Toate aceste substanțe chimice ar interfera cu aparatul genetic, dând leziuni cromozomiale sau ale anumitor sisteme enzimatice.

Apariția leucemiilor după anumite traumatisme abdominale sau osoase, după sarcini normale sau după anumite infecții se explică, mai ales, prin diagnosticarea lor cu ocazia examenelor impuse de aceste situații.

Iradiațiile ionizante sînt în genere considerate ca factori determinanți și poate sînt singurele dovedite ca atare. Observația îndelungată la cei expuși la iradiere (care arată o frecvență crescută a leucemiilor) a fost completată de experiența tragică a expunerii la iradiere prin explozia bombelor atomice.

Rolul expunerilor radiologice pentru diagnostic este mai puțin dovedit ca factor leucemogen, întrucît expunerea este redusă ca intensitate radiantă. Iradierea terapeutică în scop antiinflamator, cu doze de cîteva sute de rad, de asemenea nu se dovedește a crește frecvența leucemiilor, pe cînd iradierile cu doze mari din spondilita anchilopoietică se soldează cu o creștere a frecvenței de două ori. Iradierile abdominale la femeile cu sarcini determină creșterea evidentă a leucemiilor

la copii. Iradierile endogene prin izotopi radioactivi, ca cele cu ^{131}I în tireopatii, cresc sigur incidența leucemiilor, în genere acute. Iradierile terapeutice pentru cancere viscerale cu doze mari, de peste 10 000 rad produc frecvent hipoplazii medulare ce se pot transforma în leucemii acute sau cresc direct frecvența acestora.

Statisticile făcute asupra leucemiilor la medici arată că aceștia, prin însăși profesiunea lor, fac leucemii de aproape două ori mai frecvent decît restul populației: la medicii radiologi se înregistrează o frecvență a leucemiilor de 8—10 ori mai mare decît la restul populației. Avînd în vedere că din 10—20 de bolnavi cu leucemii numai unul a fost expus anterior la iradiere, se poate conchide că rolul leucemogen al iradierilor este secundar.

Statisticile făcute în timp pe populațiile de la Nagasaki și Hiroshima au dovedit sigur acțiunea leucemogenă a iradiațiilor. După 18 ani de la aceste explozii a crescut frecvența leucemiilor la populația aflată în perimetrul cu o rază de 2 500 m de la locul exploziei. S-a remarcat că la 14 ani de la expunere frecvența leucemiilor a fost de 50 de ori mai mare pentru populația ce se găsea aproape de locul unde s-a produs explozia.

Studiile cromozomiale au arătat leziuni constante caracteristice după intensitatea iradierii. Pentru iradiere cu doze mari este suficientă o singură expunere generatoare de leziuni cromozomiale. Frecvența leziunilor cromozomiale crește cu doza și este liniară în raport cu aceasta, dacă media de expunere a depășit 50—100 rad. Fraționarea dozei și vîrsta joacă însă un rol important, modificînd incidența calculată pentru doza globală. De remarcat faptul important că expunerile la iradiere determină numai leucemii mieloide cronice sau acute, și nu leucemii limfatice. Acestea din urmă par să fie condiționate

de solicitările proliferative ale sistemului limforeticular prin acțiunea antigenelor în cadrul unor infecții cronice și, cum s-a dovedit recent, prin acțiunea antigenelor de grefă în cadrul grefelor tolerate. Asocierea dintre cancer și leucemii este constatată mai ales în cazul leucemiei limfatice cronice, tot ca o consecință a unei reactivități imune limfoide permanente față de grefa canceroasă.

Patogenia leucemiilor pare să fie mai bine cunoscută, deși se bazează pe multe ipoteze.

Din patologia experimentală s-au precizat câteva tipuri de virusuri care produc leucemii de tip eritromieloic sau limfoid la anumite linii de șoareci. Bine studiate sînt leucemiile limfoblastice cu tumori ganglionare și timice determinate de virusul Gross și leucemiile eritromieloblastice cu afectare hepato-splenică ca urmare a acțiunii virusului Friend-Rauscher-Moloney. Acestea sînt virusuri de tip ARN. Se cunosc și virusuri cu structură ADN care se încorporează în genomul celulelor infectate, constituind o structură antigenică nouă, diferită de celula normală și de virusul infectant. Așa sînt virusurile ADN din polioma, SV₄₀ și mai multe tipuri de adenovirusuri.

Cercetările din ultimii 10 ani au arătat că față de aceste virusuri se produc reacții imune specifice și animalele devin rezistente față de infecția virală naturală sau transmisă experimental. Există însă șoareci cu o sensibilitate absolută, care, în loc de reactivitate imună, posedă o toleranță imună înăscută. Șoarecele AKR este tolerant la virusul Gross, astfel că agentul viral se multiplică în țesuturi și se transmite vertical tuturor generațiilor. La o anumită vîrstă toate animalele fac leucemie limfoblastică tumorală și mor în jur de 5—6 luni, fără nici o reacție imună umorală sau celulară.

Cercetările la om s-au îndreptat spre descoperirea unor particule virale în țesuturile și sîngele leucemic, precum și spre punerea în evidență a unor modificări antigenice specifice celulelor leucemice și a reacțiilor imune față de acestea.

Natura celulei leucemice este discutată astăzi pe baza noilor cercetări morfologice infrastructurale și biochimice. Se consideră că celula leucemică proliferază necontrolat, scăpînd homeostaziei care reglează proliferările celulare în anumite limite. Fenomenul de „inhibiție de contact” face ca masa de celule proliferate, după o anumită viteză, să emită semnale de inhibiție a proliferării, astfel că se păstrează un control permanent asupra numărului de celule tinere și mature în organele centrale hematopoietice. Conform ipotezei lui Löwenstern (1961), după transformarea leucemică celulele nu mai recunosc aceste semnale de *feedback* reglator și proliferază continuu. Defectul ar consta în modificarea genomului celular, care nu mai răspunde printr-o proliferare mitotică controlată care duce la diferențiere.

Transformarea leucemică a celulei normale, în accepțiunea etiologiei virotice, include aspecte patogenice noi. Într-o accepțiune mai veche se consideră că o particulă virală infectînd o celulă se încorporează în genomul cromozomial al acesteia și își schimbă natura. Unele infecții cu virusuri „defective” devin active și modifică genomul celulei prin acțiunea altor virusuri, a iradierilor sau chiar a infecțiilor obișnuite.

Acțiunea virusurilor de transformare leucemică malignă a luat un aspect nou prin descoperirea unei relații speciale între ADN și ARN. De multă vreme se admite că, în diferențierea celulară, pe lângă comanda de diferențiere în circuitul informațional „descendent” de la centru la perife-

rie, în sensul ADN $\rightarrow$ ARN $\rightarrow$ proteine $\rightarrow$ enzime, este posibil și un sens invers, de la periferie la centru. Sistemele de ARN ribozomal în relație cu semnalele de pe suprafața celulelor ar induce formarea anumitor structuri ADN, care apoi, „descendent”, comandă o anumită diferențiere sau modificare celulară. În procesul leucemic prin acțiunea unei particule virale de tip ARN este sintetizată o polimerază activă pentru sinteza unui anumit ADN patologic, care alterează genomul normal al celulei. Aceasta este „transcriptaza” inversă sau „ADN-polimeraza ARN-dependentă”. Genomul celulei este astfel modificat nu prin incluzia în el a unui virus, ci printr-o enzimă secretată de acesta, care alterează capacitatea de diferențiere normală, cât și structurile care recunosc comenzile homeostatice de proliferare. Reacțiile imune ar fi posibil să inhibe aceste polimeraze. Până în 1972 s-au identificat 40 de virusuri ARN producătoare de transcriptază inversă, dintre care 27 sînt oncogene. Implicațiile teoretice și practice ale acestor descoperiri sînt deosebite pentru înțelegerea proceselor leucemice și pentru noi perspective terapeutice.

În concluzie, analiza cercetărilor din ultimul timp arată că, deși în leucemiile umane nu s-au găsit decît sporadic particule virale individualizate morfologic, se poate totuși susține o etiologie infecțioasă.

Transcriptaza inversă leucemogenă, asociată sau nu unei macromolecule virale, pare să fie factorul etiologic cel mai probabil. Într-o schemă elaborată de noi în *Tratatul de hematologie clinică* (1977) am sistematizat căile de transformare a genomului celular normal în genom leucemogen prin hibridizarea ADN. În faza ultimă, celula leucemică va prolifera într-o clonă malignă, dacă gazda se află în condiții de paralizie imună: este posibil ca reacția de apărare a gazdei să respingă

și să distrugă clona leucemică. Fenomenul biologic de „supraveghere imună” — elaborat ca un concept de către Burnet — pare să existe, cu toate discuțiile asupra naturii lui (Schwartz, 1975).

Consecințele biologice și fiziopatologice ale transformării leucemice implică alterări în însăși viața celulelor leucemice și dereglări ale hematopoiezei, cu repercusiuni asupra celorlalte serii sanguine. Celula leucemică, prin alterarea genomului, are o capacitate de proliferare diferită, cu un ciclu celular modificat și cu o durată de viață mai crescută. Nerecunoașterea sistemului de inhibiție a proliferării face să crească masa de celule leucemice prin continua proliferare a celulelor-sușă și prin acumularea de celule maligne, în majoritate în repaus mitotic.

Prin studii speciale de marcarea cu precursori ai ADN și ARN (timidină și uridină tritiată), urmărindu-se în timp evoluția indicilor de marcarea și de mitoză, s-a determinat durata unei generații de celule sanguine normale și a uneia de celule leucemice ($TG =$ timp de generație). S-au determinat, de asemenea, duratele fiecărei faze a unui ciclu celular, care începe cu perioada S (sinteza de ADN), după care urmează perioada M (mitoza), ciclul terminîndu-se cu fazele G_1 și G_0 ce constituie perioadele de repaus intermitotic.

S-a arătat că foarte multe dintre celulele leucemice se găsesc în perioada de repaus (faza G_0), cînd celulele se acumulează, nu se mai înmulțesc și pot avea o durată de viață foarte lungă. La metodele actuale de terapie este necesar să se cunoască procentul de celule în ciclul de diviziune față de masa totală de celule leucemice. Raportul dintre celulele în diviziune față de numărul total de celule se determină ca „fracție de proliferare”. Cînd va-

loarea acestei fracții este 1, înseamnă că 100% din celule sînt în diviziune; în genere, în leucemia acută, la început acest raport este de 60—80%, pentru ca apoi să scadă foarte mult.

După determinările lui Clarkson, blastii leucemici au o fază S foarte lungă, de 16—26 de ore. TG global este foarte diferit pentru celulele leucemice, variind între 2 și 10 zile, cu dependență mare de durata fazei G_0 , întrucît celelalte faze rămîn relativ constante. Se remarcă, în special, importanța duratei fazei G_0 pentru valoarea fracției de proliferare și implicațiile sale în terapeutică.

Temin și colab. (1973), urmărind prin incorporare *in vivo* proliferările din leucemia limfatică cronică arată că proliferarea în valoare relativă este redusă, însă în valoare absolută este foarte mare (cam de 700 de leucocite/mm³/zi), ceea ce duce la o acumulare zilnică de 3×10^9 limfocite. Avînd în vedere că dintre acestea cam 90% au o durată de viață lungă prin faza G_0 , se explică marile acumulări și infiltrații de limfocite în perioadele tardive și rezistența la tratament din această boală.

Fiziopatologia tulburărilor sanguine din leucemii este determinată de intensitatea proliferării și a defectelor de diferențiere, de inhibiția celorlalte serii hematopoietice, de infiltrație în alte organe și țesuturi și descărcarea elementelor sanguine normale și patologice în sângele periferic. Proliferarea și blocajul măduvei osoase cu o linie celulară malignă, ca în leucemiile acute, vor determina scăderea regenerării normale a granulocitelor, eritrocitelor și trombocitelor și deci sindroame de anemie, granulopenie și purpură trombopenică. În leucemiile cronice, cu evoluție mult mai lentă, infiltrația centrală leucemică se produce treptat și, deși poate fi foarte bogată, efectele inhibitorii asupra celorlalte serii sînt mult mai reduse. Proliferările limfoide

leucemice, afectînd sisteme de celule imune, au consecințe speciale asupra imunității, cu scăderea reacțiilor imune de tip tardiv, dependente de limfocitele T, a căror masă scade prin proliferarea limfocitului B.

Deficitul de hematopoieză pe seriile normale prin proliferarea intensă a liniei leucemice, nu este bine explicat, întrucît poate să apară și în cazurile cu proliferare mai redusă. Există forme de leucemii acute cu aspect de aplazie medulară și cu foarte rare cuiburi de celule blastice, după cum există o hematopoieză insuficientă cu scleroză medulară în leucemiile cronice cu evoluție lungă.

O serie întreagă de tulburări și simptome din leucemii apar nu ca o consecință a alterării hematopoiezei normale prin proliferare leucemică, ci ca manifestări ale naturii neoplazice a bolii leucemice. Unele dintre acestea sînt consecințe ale alterărilor și deviațiilor imunologice, ca sindroamele de deficit imun, manifestările autoimune de tip anemie hemolitică, polinevritele, sindromul nefrotic etc. Altele sînt consecința unor manifestări biologice particulare celulelor leucemice înseși, ca sindroamele hemoragice prin coagulare intravasculară diseminată, sindroamele hemoragice prin fibrinoliză sau prin anticoagulante circulante. Se cunosc, de asemenea, unele sindroame considerate ca manifestări toxice inflamatorii ale complexelor imune antigen-anticorp, ca celulele, dermatomiozite, poliartrite și alte manifestări de poliserozită.

Diagnostic. Clasificare și principii în orientarea diagnosticului. O clasificare a leucemiilor, care să încadreze în vederea diagnosticului diversele forme, trebuie să țină seamă de starea clinică și de alterarea morfofuncțională a țesutului de origine.

O primă împărțire bazată pe tipul celular afectat distinge leucemiile de-

terminate de proliferarea seriei mieloide de cele ale seriei limfoide. Din punct de vedere hematologic și după intensitatea descărcării celulare periferice, leucemiile se pot împărți în forme leucemice, subleucemice și aleucemice, numărul de leucocite periferice fiind peste 30 000, până la 20 000 și respectiv, sub 7 000. Intensitatea descărcării, care clasează leucemiile în una dintre aceste forme, este determinată de intensitatea tulburării centrale de maturație.

Gradul de maturație și diferențiere determină apoi două clase mari de leucemii diferite ca evoluție clinică: leucemii acute și leucemii cronice.

În leucemiile acute proliferarea se limitează la o hiperdiviziune homeoplastică a celulelor blastice tinere, blocând fenomenul de maturație; hiperdiviziunea este extensivă, blocând în plus hematopoieza celorlalte serii sanguine. În leucemiile cronice proliferarea afectează toate vîrstele de celule, predominînd pe mielocite în leucemia mieloidă cronică și pe limfocitele adulte, medii sau mici în leucemia cronică.

Evoluția este lungă, existînd o bună diferențiere celulară, celelalte serii fiind afectate tardiv.

În leucemia acută există frecvent forme a- sau subleucemice, iar formele propriu-zise leucemice se caracterizează prin leucocitoze mai moderate, rar ajungînd la 80 — 100 000. În leucemiile cronice predomină forme leucemice cu număr mare de leucocite periferice.

După propunerea lui Mathé și Seman (1964) în cadrul unei conferințe O.M.S. de nomenclatură și clasificare, ținînd seama de descărcările leucemice periferice variabile, cît și de afectarea unor anumite sisteme celulare, s-a separat grupul leucemiilor de grupul hematosarcoamelor. Leucemiile sînt proliferări difuze, maligne, ale siste-

mului limfomielopoietic, pe cînd hematosarcoamele sînt proliferări la început limitate ale celulelor reticuloblastice nediferențiate. Acestea sînt în general fără descărcare leucemică sau cu descărcări reduse în anumite faze ca: limfosarcomul și reticulosarcomul, ce se leagă de limfadenozele și reticulozele histiomonocitare aleucemice sau subleucemice. Aparțin de asemenea acestor grupe mieloblastosarcomul (cloromul), cît și mielomul plasmocitar și, foarte rar, limfomul gigantofolicular.

În clasificarea propusă de Damehek (1965) se păstrează termenul de leucemii sau leucoze pentru formele cu descărcare periferică și se propune termenul de leucosarcoame, care corespunde celui de hematosarcoame susținut de Mathé și Seman.

Pentru practica clinică, o clasificare sintetică, pe baze clinico-evolutive, pe baze citologice și fiziologice, distinge 4 tipuri de leucemii și stări leucemice:

1. *Formele clasice de leucemie*
 - leucemie acută
 - leucemii cronice:
 - mieloide
 - limfoide
 - mielomonocitare
2. *Forme rare de leucemie (acute, subacute, cronice)*
 - leucemii histiomonocitare (neclar diferențiate)
 - leucemii cu eozinocite (în general cronice sau subacute)
 - leucemii cu bazocite (acute)
 - leucemii plasmocitare (acute)
 - eritroleucemii (acute sau cronice)
3. *Stări leucemice în cadrul sindromului de mieloproliferare*
 - osteomieloscleroza cu metaplazie mieloică megacariocitară
 - polycythemia vera
 - trombocitemia
 - panmieloza leucemică

4. Stări leucemice în cadrul limfoproliferărilor și reticuloproliferărilor (imunoproliferări)

- boala Waldenström
- limfosarcom și reticulosarcom
- boala Hodgkin

Principii generale în orientarea diagnosticului.

În practica clinică există câteva modalități în care se poate prezenta o leucemie: a) situația obișnuită care se întâlnește în leucemiile clasice, când semnele clinice de debut și de evoluție ne orientează spre diagnostic și care se confirmă prin examenele curente ale singelui periferic și ale organelor hematopoietice; b) tabloul clinic redus sau chiar inexistent, când diagnosticul se face pe baza unui examen de sînge întîmplător — situație ce se întâlnește obișnuit în debutul formelor clasice de leucemii cronice; c) boala de sînge se manifestă la început sau mai tîrziu printr-un grup de simptome clinice, obiective sau funcționale, care sînt în general complicații. Acestea sînt generale, ca anemia hemolitică autoimună din leucemia limfatică cronică, sau locale prin infiltrate leucemice în tegumente sau în sistemul nervos central; d) situație mai particulară este aceea când trebuie să distingem o boală leucemică din cadrul unor manifestări atipice paraneoplastice care îmbracă tablouri clinice și hematologice complexe.

În tendința de a sistematiza și de a unifica, autorii anglo-saxoni (în frunte cu Dameshek) au grupat bolile leucemice în sindroame mieloproliferative și sindroame limfoproliferative. Pe lângă aceste denumiri noi, termenul mai vechi de reticuloză malignă rămîne încă neclar.

În metodologia diagnosticului, investigația clinică atentă asupra stării prezente și anamnezei va fi urmată de investigațiile de laborator, eșalonate astfel: a) examenul singelui periferic,

cantitativ și calitativ; b) examenul măduvei osoase prin puncție medulară; c) puncția-biopsie în alte organe (splină, ganglion, ficat); d) puncția-biopsie a măduvei osoase, ca și cea ganglionară și hepatică au indicații secundare în leucemii; e) examenele citochimice și citoenzimologice pentru precizarea citologică a proliferării leucemice; f) examenele citogenetice limitate la anumite forme; g) examenele complementare devin absolut necesare, mai ales în sindroamele limfoproliferative care necesită explorarea funcțiilor imune (teste de autoimunitate și, în special, studiul fracțiilor globulinice din sistemul γ); h) investigațiile renale, examenele neurologice, examenul lichidului cefalorahidian, radiografiile osoase precizează anumite caracteristici ca forme de debut sau complicații.

Această schemă de investigații se ierarhizează în etape, în funcție de dificultățile de diagnostic, astfel că pentru anumite cazuri sînt suficiente 2—3 explorări simple, pe cînd pentru altele este necesară folosirea lor completă. Un diagnostic rapid și corect este condiționat de eșalonarea și adaptarea judicioasă a investigațiilor pentru fiecare caz în parte.

Din punct de vedere clinic, leucemiile cronice au o evoluție lungă, în genere peste 2 ani. Leucemiile acute evoluează rapid, nedepășind ca durată 1 an. Primele au o simptomatologie clinică în care predomină semnele de localizare a proliferării leucemice în organele electivă — ficat, splină, ganglioni limfatici; în leucemiile acute hiperplazia acestor organe este mai puțin pronunțată, iar tabloul clinic este dominat de simptomele generale ale decompensării hematopoietice: anemie gravă, sindrom hemoragic (prin trombocitopenie), sindrom infecțios. Dacă examenul clinic poate să presupună o anumită formă de leucemie, precizarea sa se va face prin investigațiile de laborator.

LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ

Reprezintă 20% din toate grupele de leucemii, cele mai multe cazuri fiind în decada a IV-a de viață; 60% la bărbați și 40% la femei.

Simptomatologie. *Simptomele clinice obiective* sînt *splenomegalia* și mai puțin *hepatomegalia*, consecință a metaplaziei leucemice în organele de mielopoieză embrionară. Wintrobe citează o frecvență a splenomegaliei de 94%. Celelalte semne obiective sînt mai puțin caracteristice și reprezintă în special complicații (sindrom hemoragic, anemie etc.). În unele cazuri, splenomegalia este gigantă și ocupă întreg abdomenul. Deși splenomegalia face parte din tabloul clinic obișnuit al leucemiei mieloid cronice, absența sa nu infirmă diagnosticul.

Semnele generale nu sînt caracteristice, însă corelate cu cele de mai sus devin semnificative. Se instalează în 2—6 luni și aparțin semnelor generale de boală neoplazică; au intensitate variabilă și constau în oboseală, pierdere în greutate, diminuarea poftei de mîncare, astenie. La 1 din 50 de cazuri pot lipsi complet sau pot să fie foarte atenuate mult timp pînă se instalează anemia sau apare splenomegalia. În unele cazuri există febră, cu exacerbări moderate pînă la 38°.

Simptomele subiective mai caracteristice constau în dureri splenice și dureri osoase — ambele determinate de proliferarea mieloidă.

Durerile splenice sînt în general moderate și resimțite ca o jenă în hipocondrul stîng sau ca o durere mai profundă, în funcție de intensitatea distensiei capsulei și a reacției de perisplenită. Infarctul splenic, care poate să se producă frecvent și uneori repetat la același bolnav, determină o durere profundă, adesea cu reacție

peritoneală locală și chiar cu stare de șoc.

Durerile osoase apar în general mai tîrziu. Există însă cazuri în care durerile în oasele plate, ca sternul, claviculele, coastele, apar ca prim simptom, într-o perioadă în care există numai anemie, fără semne sanguine periferice de leucemie și fără splenomegalie.

Durerea sternală la palpare în zona cartilajelor IV—V apare la presiune provocată în 75% din cazuri. Modificările radiologice osoase sînt rare și necaracteristice; ele constau în decalcifierea oaselor lungi și mai rar în focare necrotice paraarticulare dînd simptome de artrită. În afară de unele îngroșări periostale, alte modificări sînt excepționale.

Manifestările cutanate specifice, prin infiltrație leucemică, sînt foarte rare. Ele constau în noduli subcutanați sau cutanați, care pot conflua în cute de piele îngroșată. Sînt nedureroși, fermi ca structură, în general de culoare brună și sugerează un prognostic grav.

Determinările nervoase, deși sînt citate cu o frecvență de 20% (Schwab și Weiss), apar în perioada terminală de acutizare, sau, mai devreme, prin hemoragii cerebrale.

Determinările renale apar ca o consecință a infiltrației leucemice sau a blocajului prin acid uric în urma proceselor de citoliză spontană sau după tratament. S-au observat cazuri de insuficiență renală cu retenție azotată sau cu exacerbare de gută, fenomene care se repetau cu fiecare perioadă de recădere și se ameliorau în remisiune. În afară de atingerea difuză, pot să existe infiltrații focale care determină hematurie și albuminurie redusă.

Infiltrația corpiilor cavernoși determină priapismul.

Ficatul apare hipertrofiat cu o frecvență egală cu hipertrofia splinei, însă mult timp are dimensiuni moderate, mai târziu putînd să crească foarte mult. Ascita este excepțională, dar icterul apare frecvent.

Diagnostic hematologic. În cazurile cu modificări hematologice comune, examenul sanguin periferic este suficient de concludent pentru diagnostic. Creșterea numărului de leucocite peste 50 000 mm^3 este obișnuită; formula leucocitară arată prezența pe frotiul colorat cu May-Grünwald-Giemsa a tuturor vîrstelor de celule mie-loice, de la mieloblast la granulocitul adult. În general, predomină mielocitele (15—50%); există rare promielocite (5—10%) și foarte rare mieloblaste (1—5%). Celulele mai mature se repartizează variabil între metamielocite și granulocitele nesegmentate. Granulocitele adulte pot fi în procentaj mare, predominînd în formele puțin avansate sau benigne (60—70%), sau pot fi scăzute în jur de 5—15%, în formele cu proliferare predominant pe seriile tinere. Creșterea celulelor mie-loice tinere, promielocite și mieloblaști, în procentaj de 15—20 este un indiciu de transformare blastică acută.

Celelalte serii leucocitare scad în valoare relativă, dar pot să scadă și în valoare absolută. Aceasta are o semnificație specială în evoluția mielozii cronice și denotă o infiltrație mieloidă a sistemului limfoid, fapt ce apare obișnuit în perioada de acutizare.

Variații în număr și formulă există mai târziu, dar pot să apară și la început, ca forme particulare de debut hematologic. Există cazuri în care predomină de la început anemia cu sau fără splenomegalie. La examene repetate încep să apară creșteri moderate de leucocite, între 10 și 15 000, iar în formulă apar rare forme tinere, ca promielocite și mielocite sau numai mielocite și metamielocite. Sînt caracteristice debuturile cu creșterea

eozinofilelor și a bazofilelor. Într-un număr important de cazuri, debutul hematologic poate fi alcătuit din creșterea procentului de eozinofile adulte sau mai tinere pînă la 20—50. În general, în cîteva luni cresc celulele mie-loice neutrofile și scad eozinofilele. Debutul cu creșterea leucocitelor bazofile este de asemenea posibil, procentul acestor celule putînd fi de 5—20 atît în sîngele periferic, cît și în măduvă; bazofilia precoce semnifică un prognostic sever.

Obișnuit, în perioada de stare, cifra totală a leucocitelor este în jur de 150 000 ($\pm 20\,000/\text{mm}^3$), dar se pot întîlni creșteri pînă la 250—500 000/ mm^3 și chiar pînă la un milion. Sîngele are culoare alb-lăptoasă, corespunzînd termenului clasic de leucemie, creat de Virchow. În aceste forme predomină mielocitele și se pot întîlni mitoze în sîngele periferic.

Morfologia elementelor nu prezintă anomalii semnificative. Pot să apară celule de talie mai mare; poate să existe un oarecare asincronism de maturare între citoplasmă și nucleu. În metamielocite — și mai ales în mielocite — persistă nucleoli sau granulații încă incomplet diferențiate, cu prezența granulațiilor azurofile sau bazofile mai mari. În fazele de intensă proliferare, de cele mai multe ori în prima parte a bolii, pot să existe în sîngele periferic și o creștere a numărului de trombocite, cu forme și talie variate.

Eritrocitele prezintă modificări variate în formele cu evoluție lungă. În multe cazuri hemoglobina, hematocritul și numărul de eritrocite se mențin în limite normale; de obicei, după o perioadă care se situează cam la jumătatea timpului de evoluție, globulele roșii încep să scadă numeric, ajungînd la 2,5—3 milioane/ mm^3 . În perioada ultimă, cînd remisiunile se scurtează și sînt parțiale, anemia are caracter aregenerativ, iar numărul eri-

trocitelor ajunge la 1,5—2 milioane/mm³.

În prima parte a evoluției și chiar în perioada de debut se pot întâlni însă două situații mai rare: forme cu eritrocitoză moderată ajungând la 5—6 milioane și forme cu anemie rebelă prelungită rezistentă la tratament. Eritrocitoza a fost semnalată mai demult (Rohr, 1943) și poate să fie confundată cu poliglobulia esențială cu reacție mieloică concomitentă. Ea apare ca o consecință a hiperplaziei medulare, cu caracter inițial de panmieloză, sau ca o consecință a metaplaziei mieloice în splină. Poate să existe concomitent o descărcare moderată de eritroblaști ortocromatofili și chiar policromatofili. Amintim că acest mod de debut poate să existe și în metaplazia mieloică cu mieloscleroză.

Diagnosticul se precizează prin evoluție, întrucât, după câteva luni sau cel mai târziu 1 an, predomină hiperleucocitoza leucemică și scade eritrocitoza.

Formele cu anemie de debut sînt foarte greu de diagnosticat pînă la instalarea tabloului leucemic.

Trombocitele prezintă variații apropiate de cele eritrocitare. Hiperplachetoza de debut este însă mai frecventă, numărul trombocitelor ajungînd pînă la 800 000—1 000 000/mm³; pot exista forme gigante și o accentuată poikilocitoză. Suspiciunea de panmieloză cu mieloscleroză sau de leucemie cu trombocite există și în aceste cazuri cînd proliferarea mieloică este redusă. În cazurile obișnuite de leucemie mieloidă cronică, trombocitemia cedează treptat și se ajunge la trombocitopenie. Scăderea brutală a trombocitelor în cadrul unei recăderi poate să fie un semn de acutizare și se va preciza prin examenul măduvei osoase. Trombocitopenia accentuată din faza terminală, cu scăderi sub 10 000/mm³, condiționează sindromul hemoragic grav. Exploră-

rile de coagulare și hemostază în această fază pun în evidență cauza principală — scăderea trombocitelor — și mai rar alterări de tip trombastenic, cu modificări de adezivitate sau tulburări ale coagulării prin scăderea anumitor factori sau prin anticoagulanți circulanți.

Examenul măduvei osoase trebuie făcut obligatoriu, chiar cînd diagnosticul este sigur prin examenul sîngelui periferic. Explorarea măduvei este necesară pentru a aprecia intensitatea proliferării centrale, care nu totdeauna este corespunzătoare cifrei de leucocite periferice. În marea majoritate a cazurilor se găsește o intensă proliferare globală a celulelor mieloice, predominînd celulele de vîrstă medie — mielocitele. Există obișnuit și o proliferare a stromei reticulohistiocitare, chiar dacă procentul relativ al acestor celule nu apare exagerat. Cum numărul de celule mieloice predomină, raportul mielo-/eritropoietic este crescut de 5 sau chiar 10 ori, mai ales cînd există o scădere absolută a seriei eritropoietice. Numărătoarea globală a tuturor celulelor medulare arată creșteri globale mari la 2×10^5 și chiar $5 - 10 \times 10^5$ celule (față de numărul normal, considerat de $0,8 \times 10^5$). Mielograma efectuată procentual arată o formulă apropiată de cea periferică: prezența de forme tinere mieloblastice și promielocite în procentaje reduse sau moderate, predominanța vîrstelor medii (mielocitele) și procentaje variate la vîrstele adulte. Creșterea procentulă a formelor tinere constituie un semn de evoluție spre acutizare; predominanța formelor adulte cu metamielocite și granulocite polinucleare indică o evoluție bună, cu maturare aproape normală, la grade diferite de proliferare. Se întâlnește însă în majoritatea cazurilor o creștere a procentajelor de celule-sușă, hemocitoblas-

tice, cât și o creștere a indicelui mitotic.

Examenale de laborator complementare nu sînt necesare pentru diagnostic în formele cu evoluție caracteristică. Anumite modificări biologice au valoare patogenică de diagnostic, iar altele sînt legate de alterările fiziopatologice prin procesul leucemic.

În unele situații cu modificări hematologice sărace sau în asociere cu alte mieloproliferări (ca hiperplachetoză și poliglobulia), sînt necesare cercetări asupra cromozomului Ph₁ (Philadelphia) care apare în grupa 21, precum și scorul de fosfatază alcalină leucocitară. În 90% din cazuri cromozomul Ph₁ este prezent prin tehnica directă în măduva osoasă. Cazurile fără cromozom Ph₁ sau cele cu cromozom Ph₁ dublu într-o celulă au o evoluție malignă, cu rezistență la tratament și cu transformare blastică acută rapidă.

Activitatea fosfatazei alcaline în leucocite scade, în sensul că procentajul de leucocite negative diminuează sub limita normală la 20%. Scăderile pot să fie importante cînd numărul de leucocite crește mult, diminuînd numărul de granulocite din linia hematopoietică normală. Valoarea diagnostică a fosfatazei alcaline leucocitare scăzute este foarte mare, întrucît în leucocitozele reactive, ca și în cele din alte mieloproliferări, activitatea aceasta este normală sau crescută. Scăderea sa nu are o relație genetică cu apariția cromozomului Ph₁. De asemenea, scăderea fosfatazei alcaline leucocitare nu influențează capacitatea de fagocitoză și nici indicele de putere bactericidă, care rămîn normale atît timp cît persistă un număr mare de granulocite adulte.

Acidul uric poate să înregistreze creșteri foarte mari (10—15 mg%) cînd apar semne de blocaj renal sau fenomene articulare de gută. Aceas-

ta se întîmplă spontan în formele hiperleucemice sau după tratament cu citoliză intensă.

Metabolismul bazal crește în formele avansate, cu slăbire accentuată.

Histaminemia serică, după cercetările lui Gingold, arată scăderi marcate și, după confirmările altor autori, această modificare biologică poate să constituie un criteriu de diagnostic diferențial față de alte hiperleucocitoze.

Evoluția leucemiei mieloid cronice este de 2—3 ani, însă 22% din cazuri depășesc 5 ani de viață, iar 6% 10 ani. Există însă un număr mic de cazuri care ajung sau trec de 20 de ani (0,8 — 1%) (Wintrobe, 1967). Evoluția se face în puseuri, cu recăderi și perioade de remisiune. Formele cu remisiuni lungi și complete au durata de viață cea mai lungă. Cele cu remisiuni scurte incomplete (numai clinice sau numai hematologice) au o durată de viață scurtă, putîndu-se termina pînă în 2 ani prin transformare blastică acută. Se pot însă termina ca și cele de lungă durată prin hipo- și aplazie medulară, cu sau fără mieloscleroză. În aceste faze avansate, de obicei există hepato-splenomegalie importantă, iar tabloul clinic și hematologic îmbracă caractere de osteomieloscleroză. Persistența modificărilor cromozomiale și scăderea fosfatazei alcaline leucocitare arată că boala își păstrează pînă la urmă caractere de leucemie mieloidă. După apariția unei acutizări supraviețuirea este limitată în general la 4—6 luni, dar cu terapia actuală se poate prelungi și la 1 an.

LEUCEMIA LIMFATICĂ CRONICĂ

Este a doua formă comună de leucemie cronică, care, după majoritatea statisticilor (Heilmeyer, 1950; Da-

meshek, 1964; Wintrobe, 1967), este ceva mai rară decât leucemia mieloidă cronică sau apropiată ca frecvență. Leucemia limfatică cronică este o hemopatie malignă mai puțin gravă și, în majoritatea cazurilor, apare la o vîrstă înaintată, predominînd între 45 și 65 de ani și fiind încă frecventă la 70 de ani (4—5%). Se întîlnesc cazuri familiale, descriindu-se pînă acum familii cu leucemii limfatice cronice, chiar cu anomalii cromozomiale comune (Gunz, 1962; Count-Brown, 1964; Keller, 1965).

Simptomatologia clinică, generală și locală, într-o boală cu evoluție lungă care afectează în grade deosebite aparatul limfatic răspunzător de reacțiile imune, este variată de la o fază la alta. Din cazuistica urmărită de noi se pot face următoarele compartimentări: a) forme benigne, cu perioade lungi asimptomatice, cu modificări sangvine minime — sînt cazurile în care diagnosticul se pune întîmplător, printr-un examen sanguin, întrucît nu există semne generale și nici o hipertrofie a aparatului limfoganglionar; b) forme comune cu adenopatie moderată, cu metaplazie limfatică în măduvă, cu descărcări variabile în sângele periferic; c) forme cu evoluție progresiv rapidă, cu adenopatii mari tumorale, cu descărcări leucemice reduse (forme sub- sau aleucemice) și care se confundă morfologic și clinic cu limfosarcomul sau cu limfosarcomatoza leucemică; d) forme la care se asociază tulburări generale prin alterări imune și, mai ales, anemia hemolitică autoimună.

Cu tot acest polimorfism, există o simptomatologie clinică, care, pînă la urmă, se manifestă prin hipertrofia maselor ganglionare externe sau interne, infiltrații cutanate, iar explorările de laborator arată semnele caracteristice ale bolii limfoproliferative.

Simptomele clinice caracteristice sînt determinate de hipertrofia

ganglionară din regiunile externe (cervicale, axilare, inghinale) și de *hipertrofia maselor ganglionare interne*, cu simptome de compresie mediastinală sau abdominală, care însă sînt în general mult mai puțin marcate decât cele din limfoamele maligne. Hipertrofia este în general simetrică, cu ganglioni moi, nedureroși.

Hipertrofia splinei poate să apară de la început, dar în general se ivește mai tîrziu și nu ajunge la dimensiunile din leucemia mieloidă cronică.

Determinarea cutanată cunoscută ca *leukemia cutis*, caracterizată prin infiltrația pielii ce formează placarde, cute îngroșate și chiar tuberozități, este o formă clinică specială cunoscută dermatologilor. În majoritatea cazurilor există leziuni cutanate mai reduse, mici papule, care se pot extinde pe trunchi și la rădăcina membrilor. Se poate însă ca leucemia limfatică cronică să înceapă printr-o localizare cutanată regională, cu prinderea ganglionilor respectivi și cu generalizare lentă după ani de zile. În determinările cutanate de tip *dermatită exfoliativă leucemică generalizată*, leziunile iau un caracter de boală de piele, însă biopsia arată infiltrație limfocitară în hipoderm. În aceste cazuri evoluția este lentă și benignă și poate să ia caractere de boală dermatologică, ca în sindromul Spiegler-Fendt sau în sindromul Sézary.

Ca determinări cutanate se mai semnalează leziuni de tip micozis fungoid.

Alte simptome clinice determinate de infiltrația limfocitară sînt asemănătoare celor din leucemia mieloidă cronică, însă ceva mai frecvente. Astfel *leziunile renale* pot să producă insuficiență renală și sindroame nefrotice, uneori asemănătoare celor din macroglobulinemia Waldenström.

Determinările digestive sînt mai caracteristice datorită hiper-

plaziei aparatului limfatic din intestin și chiar din mucoasa gastrică, unde realizează un aspect hiperplazic. Pot apărea simptome variate cu hemoragii și obstrucții.

Simptomele generale sînt cele de boală malignă, de gravitate variabilă, cele legate de insuficiența mielopoietică prin infiltrația limfoidă a măduvei, precum și cele determinate de alterările imune. Avînd în vedere caracterul benign prelungit al bolii, anemia și trombocitopenia prin infiltrație medulară apar mai tîrziu, de cele mai multe ori și ca o consecință a terapiei.

Febra este rară și apare tîrziu; cașexia neoplazică apare de asemenea în faza terminală, ca o consecință a infiltrației difuze în multe țesuturi, îndeosebi în ficat.

O simptomatologie caracteristică este legată de tulburările globulinogenezei și ale sintezei anticorpilor. Clinic, se manifestă ca anemie hemolitică autoimună acută sau cronică, simptome de capilarită difuză cu purpură de tip disglobulinemic, sindrom Raynaud, alterări renale de tip nefrotic, cu sau fără insuficiență renală. Se descriu cazuri cu simptome generale de boală lupică cu trombocitopenii autoimune și cu prezența factorului lupic. Simptomele clinice de tip autoimun, generale sau locale, trebuie însă totdeauna suspectate ca fiind determinate de o boală limfoproliferativă.

O manifestare hematologică mai rară în leucemia limfatică cronică este *sindromul de scleroză medulară limfoidă*, descris recent (Duhamel, 1969; 1974). Înainte de orice manifestare clinică de limfoproliferare, apar semne de pancitopenie considerată idiopatică. Numai urmărirea sistematică a evoluției pune în evidență, prin biopsii medulare, infiltrația limfocitară determinată de evoluția latentă a unei limfoproliferări maligne. Natura leucemică se conturează numai după des-

cărcările ulterioare ale limfocitelor în sângele periferic. Uneori, sindromul este asociat cu un limfo- sau reticulosarcom cu determinare medulară precoce.

Diagnostic hematologic. După forma clinico-biologică, hemograma pune în evidență leucocitoze cu creșteri variabile ale cifrei leucemice și, destul de frecvent, cifre subleucemice și chiar aleucemice. În formula leucocitară apare o predominanță a limfocitelor mici, mature, cu aspect normal. Pe frotiul colorat apar foarte numeroase umbre nucleare, caracteristice pentru leucemia limfatică cronică.

În formele aleucemice scăderea leucocitelor se datorește, mai ales, granulopeniei printr-o creștere absolută, redusă însă, a numărului de limfocite. Creșterea absolută este marcantă în formele leucemice, în care leucocitoza ajunge pînă la 100 000, iar procentul de limfocite este de 75—95%. Există multe cazuri cu limfocitoză de aproape 100% printr-o metaplazie aproape totală a tuturor organelor hematopoietice. În formele medii există o formulă leucocitară în care persistă un procentaj variabil de granulocite adulte și de monocite. Mult timp acestea rămîn la valori absolute normale, pentru ca în fazele de metaplazie avansată să sufere scăderi marcate pînă la dispariție.

Măduva osoasă arată modificări în funcție de fazele de evoluție. În formele benigne cu durată lungă măduva apare mult timp aproape normală, cu creșteri ale limfocitelor pînă la 15—20%, ca în unele reacții imunologice. Celularitatea globală este în limite normale și, uneori, chiar scăzută. Nu rar se întîmplă ca la un număr mare de leucocite în sângele periferic măduva să fie săracă, proliferarea limfatică avînd loc numai în sistemul limfatic, extramedular. În fazele mai avansate, după o perioadă variabilă în funcție de gravitatea fiecărui caz, măduva

este hipercelulară, cu predominanță de celule limfocitare în proporție de 50—80%. Celelalte sisteme celulare prezintă o scădere relativă, mult timp menținându-se la valori absolute normale, așa cum apar și în singele periferic.

De remarcat că o reacție eritroblastică medulară poate apărea în fazele acute de deglobulizare, în cazurile cu anemie hemolitică autoimună.

Am semnalat cazurile mai rare, care chiar de la început prezintă o scădere variată a celulelor mieoide în cadrul sindroamelor de limfoproliferare cu debut de hipoplazie medulară în genere sclerogenă. În fazele avansate, când metaplazia limfoidă este foarte puternică, măduva osoasă prezintă numai vestigii de țesut mieoic, cu rare megacariocite și mici insule eritropoietice.

Explorarea altor organe prin puncție-biopsie (ganglioni limfatici hipertrofiați, splină) arată o hiperplazie globală, în care se recunosc limfocitele mature fără caractere particulare morfologice, dar în care investigațiile citochimice și nucleolare pot da indicații de metaplazie leucemică. Biopsia ganglionară se recomandă în formele aleucemice cu predominanță de hiperplazie tumorală. Diferențierea între limfosarcom și leucemia limfatică cronică este greu de făcut prin simplă puncție, biopsia fiind cea care precizează diagnosticul.

Amintim că pentru determinarea extinderii procesului leucemic în alte organe sînt necesare, după situația clinică, investigații de specialitate: radioscopie gastrointestinală, limfografie, scintigrafie hepato-splenică, radiografii osoase. Puncția-biopsie hepatică poate să fie utilă chiar în cazurile incipiente, arătînd o infiltrație limfoidă în spațiile porte — leziune caracteristică pentru diagnostic în fazele subleucemice benigne (Wintrobe, 1967).

Explorarea funcțiilor imunologice este obligatorie, indiferent dacă există sau nu semne clinice de deficit imun. Se consideră că 10—20% din cazuri prezintă tulburări biologice pentru un sindrom de alterare imunologică.

Titrul γ -globulinelor este în general moderat crescut; poate să fie însă normal sau scăzut. Există chiar creșteri cu caracter de gammapatie monoclonală prin augmentarea componentului IgM sau a fracțiunilor sale. Acestea sînt formele care se pot asimila, clinic și umoral, cu sindromul Waldenström. Pot să existe leziuni renale de glomerulită membranoasă, precum și simptome cutanate și viscerale de purpură disglobulinemică. Unele dintre cazurile descrise ca sindroame prin creșteri ale lanțurilor grele, cu scăderea γ -globulinelor și apariția în sînge de fracțiuni globulinice (fragment Fc) cu greutate moleculară în jur de 50 000, par să fie forme de leucemie limfatică cronică subleucemică sau de limfosarcomatoză (Franklin, 1964; Seligman, 1972).

Alterările imune sînt o consecință a tulburărilor genezei normale a globulinelor din sistemul γ . Limfocitele leucemice pierd controlul genezei normale de imunoglobuline anticorpice și, implicit, al capacității de răspuns imun imediat, cît și de răspuns imun tardiv. Transformarea blastică la fitehemaglutinină, cît și la alte antigene este scăzută sau total abolită. Reacțiile de sensibilizare tardivă, cît și reacțiile de respingere a grefei sînt scăzute. Pe lîngă aceste efecte de imunodepresie apar deviații de tip autoimun, în care, pe primul plan se situează anemia hemolitică. Pot apărea globuline patologice cu caracter de crio- sau piroglobuline, cît și aglutinine la rece. Cercetări recente arată că deficitul imun de tip celular este determinat de proliferarea selectivă a limfocitelor de tip B, în dauna limfocitelor de tip T (timico-dependen-

te); aceasta explică creșterea la aproape 100% a limfocitelor B cu markeri de imunoglobuline pe suprafață și scăderea limfocitelor T, deci a sistemului cu reacții pozitive la fitohemaglutinină.

Evoluția este mai lungă, durata de supraviețuire fiind considerată ca cea mai mare comparativ cu cea din alte leucemii. Se citează cazuri cu supraviețuiri pînă la 30 de ani, deși este foarte greu de stabilit data exactă a debutului, avînd în vedere absența îndelungată a simptomelor. Această evoluție este complicată de apariția anemiei hemolitice autoimune aproape la 10—20% din cazuri. Testul Coombs direct și indirect cu ser antigen și ser anti-complement este pozitiv la titruri foarte mari; uneori, aglutininele prezintă caractere de panaglutinine pentru aproape toate grupele și subgrupele sanguine, făcînd imposibilă pentru o perioadă transfuzia de sînge.

LEUCEMIILE ACUTE

În leucemiile acute se produce o alterare maximă a celor trei funcții ale organelor hematopoietice: a) funcția de proliferare prezintă o alterare în exces, cu hiperplazie metaplastică extensivă și invadantă în toate țesuturile limfohematopoietice; b) maturarea și diferențierea sînt total blocate, proliferarea producîndu-se numai în masa de celule tinere, prin diviziuni homeotopice limitate la blastii maligni (Osgood, 1964; Lajtha, 1969); c) citodiabaza este în general scăzută, ca o consecință a alterării maturității și a proliferării tumorale în linia celulelor nediferențiate.

Consecința fiziopatologică este, pînă la urmă, o suspendare a hematopoiezei, cu scăderea tuturor elementelor sanguine mature centrale și perife-

rice, selectîndu-se numai celule tinere maligne proliferate.

Simptomatologie. Din punct de vedere clinic apar simptomele generale, consecință a acestor mari tulburări, și anume: sindromul de anemie aregenerativă gravă, cu evoluție rapidă; sindromul hemoragic prin trombocitopenie extremă, pînă la dispariția trombocitelor din sîngele periferic; sindromul infecțios, ca o consecință a scăderii granulocitelor și, în ultima fază, chiar a limfocitelor și monocitelor. Acestea sînt simptomele majore care determină tabloul clinic în perioada de stare, indiferent de tipul celular de leucemie acută.

Debutul poate fi insidios și rapid progresiv, cu simptome caracteristice unuia sau tuturor sindroamelor majore descrise.

Sindromul infecțios este dominat de febră și îmbracă caracter de stare hipertoxică, cu alterarea gravă a stării generale. După unele statistici febra se întîlnește la cel puțin 70% din cazuri și este determinată de infecțiile secundare, precum și de procesul malign acut.

În plină sănătate poate să apară febră mare, cu caracter de stare septică gravă, cu infecții supraadăugate ale căilor respiratorii și, obișnuit, ale cavității bucale în cel puțin 50% din cazuri. Se întîlnesc angine cu caracter ulcero-necrotic, amigdalite acute supurate, gingivite necrotice, ulceratii ale vîlului palatului. Sînt frecvente infecțiile cutanate cu germeni piogeni, de asemenea, mai ales postterapeutic, infecțiile fungice cu *Candida* în fundul gîtului, dar și cu generalizări septico-pioemice, cu abcese viscerale grave prin infecții cu *Candida* sau agenți micotici.

Sindromul hemoragic apare în 70% din cazuri ca modalitate de debut și este constant în perioada de stare în toate cazurile cu evoluție

completă. Se manifestă prin hemoragii cutanate, gingivale, epistaxis grav și rebel la tratament, precum și prin hemoragii viscerale: hemoptizii, melenae, metroragii, hematoame subcutanate sau musculare, hemartroze. De gravitate deosebită sînt hemoragiile meningo-cerebrale, care pot să constituie în unele cazuri debutul brutal. Hemoragiile din cavitatea pleurală și hemopericardul sînt mai rare. Hemoragiile retroorbitale pot determina protruzia globilor oculari.

De cele mai multe ori sindromul hemoragic constituie cauza de moarte a bolnavilor cu leucemie acută. Trebuie amintit că sindromul hemoragic prin trombocitopenie poate să fie determinat, în parte, și de aplazia medulară postterapeutică, întrucît, în afară de L-asparaginază și cortizon, toate drogurile chimioterapice sînt intens mielo-depresive. Sindromul hemoragic poate apărea, în afara trombocitopeniei, prin coagularea intravasculară cauzată de un factor tromboplastinic eliberat de leucoblaștii maligni (în special în forme promielocitare). Pot exista și eliberări de enzime cu acțiune fibrinolitică, care produc de asemenea sindrom hemoragic acut.

Diferențierea acestor stări cu hemoragii prin fibrinoliză de cele prin coagulare intravasculară și consum de fibrinogen este de importanță capitală pentru tratament.

Sindromul anemic însoțește de la început majoritatea cazurilor, după statisticile citate de Dameshek găsindu-se într-o proporție de 83%. Debutul lent progresiv, cu alterarea stării generale, denotă o scădere treptată a globulelor roșii, care în cîteva luni ajung să fie sub 1,5 milioane/mm³, cu hemoglobina de 4 — 5 g/100 ml sînge.

Există însă cazuri în care anemia apare mult mai tîrziu sau chiar numai

în perioada terminală. Alteori, în perioada terminală există un număr crescut de hematii după o perioadă anemică anterioară — fie ca o consecință a unei remisiuni, fie ca urmare a transfuziilor repetate.

Simptomele de localizare determinate de proliferarea și infiltrația leucemică apar pe același plan ca în leucozele cronice, diferind însă de acestea ca intensitate și rapiditate de extindere. În leucemia mieloidă cronică proliferarea mieloică este evidentă în organele cu metaplazie maximă — splină și ficat —, iar în leucemia limfatică cronică, în ganglionii limfatici.

În leucemia acută, deși în cele mai multe cazuri există o diferențiere celulară mieloblastică sau limfoblastică, procesul metaplastic este difuz în toate țesuturile mielo- și limfopoietice cu metaplazie malignă generalizată. Diferențierile clinice sînt astfel dificile și posibile numai la început. Într-o primă perioadă leucemia mieloblastică poate să înceapă numai cu proliferare medulară, putînd lipsi hiperplazia hepatosplenică sau ganglionară. Mai tîrziu poate să apară o splenomegalie moderată sau mică. Localizarea osoasă se exteriorizează însă de multe ori cu dureri în oasele plate și chiar în oasele lungi. Leucemia acută limfoblastică poate însă să se exteriorizeze de la început printr-o hiperplazie moderată în ganglionii limfatici, la care se asociază obișnuit o splenomegalie de dimensiuni variabile; la copil, splenomegalia este mai frecventă, ajungînd la 80%, pe cînd la adult se constată numai la 30% din cazuri. Infarctul splenic este rar.

În leucemia acută cu celule blastice nediferențiate sînt greu de distins caracterele clinice generale de cele ale diverselor determinări. Există însă cazuri în care aceste leucemii nediferențiate prezintă o hiperplazie difuză

a întregului sistem reticuloendotelial din splină, ficat, ganglionii limfatici, precum și infiltrate difuze sau bine conturate în piele, mușchi, sistemul osos. Tipul de leucemie cu celule „în arici” („hairy cell”), considerat ca fenomen aparte, cu desfășurare mai îndelungată la copil, evoluează cu splenomegalie predominantă.

Simptomatologia caracteristică pentru un anumit tip celular pare să mai fie conturată prin predominanța unui sindrom hemoragic foarte grav în leucemia acută cu promielocite, în care s-au descris mecanisme particulare de alterare a coagulabilității. Relatări recente demonstrează un efect fibrinogenopenizant al granulațiilor din promielocite prin coagulare intravasculară diseminată sau fibrinoliză.

Alte semne sînt comune tuturor formelor citologice și țin de proliferările maligne multifocale, precum și de infiltrațiile metastatice din diverse țesuturi. Ele pot fi considerate complicații particulare de localizare. Ca frecvență și gravitate de localizare apar *determinările meningo-cerebrale, osoase, gastrointestinale, hepatice, musculare, renale* și, mai rar, cele *miocardice, pulmonare, endocrine, testiculare*. Determinările *cutanate* au o frecvență destul de mare. Apar sub formă de papule, noduli sau infiltrate difuze cutanate, sub formă de cute sau plăci. Determinările meningo-cerebrale sînt cele mai grave, apărînd în cursul evoluției sau chiar de la început cu o frecvență de 20% sau mai mult. Infiltrațiile în trunchiul cerebral, în general au modificări ale lichidului cefalorahidian (glicorahie, proteinorahie, prezența celulelor blastice), constituie rezervorul de celule maligne și determină o cauză a „maladiei reziduale” și a recidivelor ulterioare rapide sau

chiar a agravărilor sub tratament, în plină remisiune generală. *Cercetarea semnelor meningo-cerebrale* de localizare în sistemul nervos central, în nervii cranieni, în seroasele meningiene, este obligatorie în tot cursul evoluției bolii, chiar dacă aparent nu există semne clinice pronunțate. Determinările meningocerebrale de multe ori sînt asociate sindroamelor hemoragice, de care se disting greu. Concomitent sau izolat de leziunile cerebrale sînt de semnalat *leziunile oculare*, care constituie un tablou bine conturat în oftalmologie. Ele se exteriorizează prin tulburări în mișcările oculare, tulburări de acomodare și tulburări de vedere — consecință a modificărilor retiniene: hemoragii, infiltrații leucemice (în mici focare limitate sau difuze), edem papilar, atrofie de nerv optic.

Determinările hepatice cu hepatomegalie moderată și uneori destul de pronunțată în formele nediferențiate pot să apară și în leucemiile mieloblastice. În general, ele constituie un factor de mare gravitate, întrucît infiltrația leucemică este masivă și poate produce un icter grav.

Leziunile osoase sînt considerate ca foarte frecvente, ajungînd pînă la 75% din cazuri, cu rarefieri în traveele osoase și infiltrații periostale. Modificările sînt în general strict radiologice, însoțite sau nu de dureri și foarte rar de fracturi patologice și deformări osoase.

Diagnostic de laborator. Diagnosticul se precizează prin examenul sîngelui periferic, care poate să fie suficient în formele leucemice și subleucemice, dar destul de incert în formele aleucemice cu un tablou de pancitopenie totală. În *formele tipice leucemice* există un număr de leucocite cu creșteri moderate care ajung rar la 100 000/mm³. Hematiile sînt scăzute la cifre

critice, în general sub 2 milioane/mm³. Trombocitele scad de asemenea de la început și ajung rapid la 10 — 15 000/mm³ sau mai puțin.

Formula leucocitară în formele mieloblastice este caracteristică: predominanța procentuală de blasti leucemici, cu caractere morfologice particulare: nucleu mare cu nucleoli, citoplasmă bazofilă, în general fără granulații sau cu granulații patologice nediferențiate, rare și neegal răspândite. Se pot întâlni incizuri nucleare, disociere nucleocitoplasmatică, cu predominanță a dimensiunilor nucleare. Celulele sînt în general mai mari decît blastii sanguini normali, dar pot să fie și mai mici în leucemia cu micromieloblasti. Sub influența lui Nägeli, blastii leucemici cu caractere patologice au fost denumiți paramieloblasti. Studii electronice și citochimice nu par să demonstreze caractere structurale specifice acestor paramieloblasti.

În afara mieloblastilor patologici este caracteristică absența altor celule tinere ca forme de trecere spre celulele adulte. Prezența exclusivă a celulelor blastice foarte tinere și a celulelor mature — granulocite neutrofile sau limfocite mici —, fără celule intermediare ca vîrstă, constituie *hiatusul leucemic* caracteristic și poate patognomonic pentru diagnostic, chiar dacă procentajul de celule blastice este mic.

În practica hematologică curentă există un număr apreciabil de cazuri care, cel puțin la început, au un număr mic de leucocite în sîngele periferic, nedepășind 2 000/mm³. În aceste cazuri blastii leucemici, ca și polinuclearele adulte, sînt rari.

Diagnosticul este dificil, deoarece poate exista confuzia cu un tablou sanguin de pancitopenie prin insuficiență medulopoietică cu aplazie medulară. În aceste cazuri diagnosticul

se precizează pe baza frotiului de concentrat de leucocite, care se obține prin centrifugarea sîngelui heparinat. Între limfocitele mici, care predomină, se remarcă foarte bine blastii leucemici cu caractere maligne.

Celelalte elemente sanguine din formulă prezintă scăderi semnificative în valoare relativă și absolută: granulocitele adulte scad la 5—25%; uneori pot să apară promielocite în proporție de 1—5%; limfocitele sînt mai puțin reprezentate, putînd dispărea, ca și monocitele, în perioadele cu mare hiperplazie blastică în care leucoblastii pot să ajungă la 90—95%. Frecvent se pot ivi eritroblasti de vîrstă variată, uneori în procentaje destul de importante (5—20%).

O problemă specială de citomorfologie o constituie *diferențierea blastilor leucemici*. În cazurile tipice se distinge linia mieloblastică prin paramieloblasti caracteristici cu forme promielocitoide. În unii mieloblasti se pot găsi granulații azurofile cu caractere patologice. Caracteristici și patognomonici pentru seria mieloblastică sînt corpii Auer, care apar ca bastonașe azurofile tipice în citoplasmă. O altă caracteristică a liniei mieloblastice este prezența nucleolilor relativ mari, bine delimitați și în număr de cel puțin doi (Micu și colab.).

Linia limfoblastică — care prolifează cel mai frecvent la copii — se poate distinge uneori prin aspectul limfoblastic al celulelor rotunde, cu citoplasmă intens bazofilă, în general redusă, fără granulații; nucleul este mare cu granule de bazieromatină dense și în general fără nucleoli sau cu un singur nucleol. Diferențierea se face prin absența corpilor Auer și, mai ales, prin reacția negativă la testele pentru activitate oxidoperoxidazică, precum și prin alte caractere

citochimice (tabelul S.H. V). Absența peroxidazelor nu implică neapărat natura limfoblastică a celulelor, acestea putînd lipsi în celulele mieloblastice

ani sau mai mult (Berceanu și colab., 1963).

În recenta clasificare a grupului englez condus de Dacie și Galton (1975),

Tabelul S.H. V

Caracterele diferențiale citochimice și citoenzimaticale ale leucemiilor acute (după Micu, 1974)

Investigație	Leucemie mieloidă acută	Leucemie limfoidă acută	Leucemie monocitoidă acută
Peroxidaze	+++	—	+
Fosfatază alcalină	+	+	+
Fosfatază acidă	+	+	+
Aril-sulfatază	—	+	—
Esteraze nespecifice	+	—	++
Esteraze caracteristice monocitului	—	—	++
Glicogen	+	++	+
Lipide	++	—	+
ARN în micronucleoli	+	++	+
Macronucleoli sferici	++	+	+
Macronucleoli neregulați	+	+	++

foarte tinere și în formele nediferențiate hemocitoblastice sau reticulare.

Discuția asupra leucemiei acute cu celule de tip monocitar apare adesea scolastică. Avînd în vedere originea dublă a celulelor splenico-reticulo-limfoide și reticulo-mielo-eritromonocitoide (Metcalf, Moore), se pot distinge tipuri de proliferare acută aparținînd celor două linii. În unele cazuri se poate vorbi de forma clasică monocitoidă tip Nägeli. În alte cazuri în măduva osoasă există un polimorfism blastic, cu celule hemocitoblastice puțin diferențiate, cu histioblaști, monoblaști și forme mai diferențiate de monocite și histiocite. Acestea sînt leucemiile acute histiomonocitare, descrise de Schilling ca leucemii cu monocite. Din experiența proprie, prin urmărirea a peste 65 de asemenea cazuri, considerăm că unele forme histiocitare sau reticulo-histio-limfocitare pot să aibă o evoluție mai bună, cu lungi perioade de remisiune, comportîndu-se ca leucemii subacute cu o durată de viață (fără tratament specific), pînă la 2

prin studiul a 325 de cazuri de leucemii acute *nelimfoblastice*, se disting 7 tipuri, desemnate de la M_0 la M_6 . Așa cum arată tabelul S.H. VI, în

Tabelul S.H. VI

Clasificarea leucemiei mieloblastice acute și repartizarea numerică a cazurilor după statistica B.M.C. (1975)

- M_0 : blaști nediferențiați: 42 de cazuri
- M_1 : mieloblaști tineri sărac diferențiați: 54 de cazuri
- M_2 : mieloblaști bine diferențiați, cu sau fără corpi Auer: 61 de cazuri
- M_3 : mieloblaști și frecvență mare de promielocite hipergranulate; în general, frecvenți corpi Auer: 19 cazuri
- M_4 : forme mielomonocitare tinere: 38 de cazuri
- M_5 : predominanța monocitelor adulte: 45 de cazuri
- M_6 : eritroleucemii tip Di Guglielmo: 6 cazuri

clasificarea engleză intră toate tipurile de leucemii acute care își au originea în celula-sușă mieloidă nediferențiată și în celălalte celule blastice

orientate ca diferențiere prin liniile celulare din măduva osoasă: mieloblaști, eritroblaști, monoblaști, megacarioblaști. Această clasificare are avantajul că grupează unitar, într-un sindrom mieloproliferativ acut, toate formele de leucemii cu origine medulară.

Deși leucemiile limfoblastice constituie o grupă mult mai monomorfă ca evoluție clinică și morfologie, recent Mathé și colab. au separat trei tipuri, care ar avea un răspuns diferit la tratament: a) leucemii cu prolimfoblaști; b) leucemii cu limfoblaști mari; c) leucemii cu limfoblaști mici. Ultimul grup ar răspunde cel mai favorabil, obținându-se remisiuni la 100% din cazuri.

Studiul măduvei osoase este necesar pentru diagnostic și evaluarea funcțională în toate formele de leucemii acute. În cazurile tipice se găsește o metaplazie monomorfă blastică în care predomină blaștii leucemici de un tip sau altul în proporție de 65 — 95%. Într-o perioadă terminală, dacă nu ne găsim într-o fază de hipoplazie postterapeutică, transformarea blastică este aproape totală. Când hiperplazia este foarte accentuată, măduva capătă un caracter tumoral, blaștii obstruind sinusurile medulare. În periferie există obișnuit leucopenie, iar puncția medulară poate să fie albă. Din sucule medulare după ac se pot face frotiuri în care se pun în evidență leucoblaști tipici. În alte cazuri numai biopsia medulară precizează diagnosticul, eliminând aplazia medulară idiopatică sau secundară unor metastaze medulare sau un proces de mieloscleroză primitivă sau secundară.

Puncție-biopsie în ganglioni, în splină sau ficat se va face numai în cazurile de puncție medulară albă și în care este contraindicată o biopsie osteomedulară. Puncția în aceste organe extrage celule blastice tipice, care pot să pledeze pentru o proliferare sarco-

matoasă. Natura leucemică difuză se precizează mai târziu printr-o descărcare leucemică în sângele periferic.

ENTITĂȚI MAI RARE MIELOPROLIFERATIVE

În afară de leucemia mieloidă cronică se întâlnesc forme rare de leucemii cu eozinofile, leucemii cu bazofile, eritroleucemii, leucemii cu trombocite și entitatea polimorfă, metaplazia mie-loică cu osteomieloscleroză.

LEUCEMIA CU EOZINOFILIE

Leucemia cu eozinofile are caractere de leucemie cronică, cu evoluție lungă, cu metaplazie hepato-splenică, cu leucocitoză de tip leucemic, în care eozinofilele de toate vîrstele ajung la 50 — 85%. Uneori se distinge greu de eozinofilia din parazitoze, în care acestea pot să ajungă la 25—50%, dar fără metaplazie extramedulară. Uneori, în neoplazii pot să existe leucocitoze crescute, cu eozinofilie de tip leucemic și chiar cu metaplazie mie-loică splenică. Dameshek insistă asupra infiltrațiilor eozinofilice în viscere, și în special în mușchi, în leucemia mieloidă cu eozinofile.

Evoluția este de lungă durată, însă sînt posibile acutizări, ca și în leucemia mieloidă cronică obișnuită. Lipsese cromozomul Ph₁, ceea ce îngreuiază diagnosticul față de eozinofiliile reacționale.

LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ CU BAZOFILIE

Această entitate este și mai rară. În diagnosticul de leucemie cu bazofile trebuie eliminate fazele cu intensă reacție bazofilică din leucemia mieloidă cronică și din mieloscleroză.

Un sindrom de mieloproliferare care apare mai frecvent (Bouser, 1957) și care poartă denumiri foarte variate este *osteomieloscleroza cu metaplazie mie-loică* sau, după Rohr, *osteomielore-*

ticuloza — denumire pe care o considerăm justificată (Berceanu și colab., 1960).

În forma sa cronică boala se apropie de leucemia mieloidă cronică, însă are o durată mai lungă, splenomegalia înregistrează dimensiuni uriașe, iar oasele plate prezintă o îngroșare care face aproape imposibilă puncția medulară. Sângele periferic arată în general un tablou leucemoid, cu leucocitoză moderată sau normală, cu descărcare redusă de celule mieloice tinere. De cele mai multe ori există o creștere de trombocite între 600 000 și 2 milioane/mm³, cu trombocite mari, cu poikilocitoză și, uneori, cu nuclei de megacariocite în sângele periferic. Pot să existe forme cu poliglobulie cel puțin la început, însă foarte frecvent cu eritroblastoză periferică. Foarte caracteristice sînt modificările eritrocitelor cu un bogat polimorfism (anizocitoză, poikilocitoză). Atrag atenția hematiile în formă de picătură sau lacrimă, bastonașe și numeroasele megalocite. Scleroza medulară progresivă determină în final o anemie cronică hiporegenerativă, cu deficit de folosire a fierului în măduvă, cu eritrocite megalocite și macrocitare, cu toate că există cantități normale de vit. B₁₂. Eritropoieza extramedulară nu compensează eritropoieza medulară deficitară.

Diagnosticul se precizează prin biopsia osteomedulară, care, după faza de evoluție, arată fie proces de panmieloză cu hiperplazie reticulară, fie leziuni de mieloscleroză cu focare de mielopoieză, eritroblastoză sau megacariopoieză. Puncția splenică și, mai ales, puncția-biopsie hepatică pun în evidență procesul de intensă metaplazie mieloică, cu bogate focare de eritropoieză și megacariopoieză. De remarcat că radiografiile osoase pot să arate modificări de osteoscleroză cu aspect pătat, mai ales în epifizele humerale, claviculă, stern. Unitatea

bolii se dovedește acum prin tehnici de citoenzimologie și citogenetică. În toate cazurile urmărite în Institutul de medicină internă și Clinica de hematologie sângele periferic prezintă o activitate normală a fosfatazei alcaline leucocitare; lipsește de asemenea cromozomul Ph₁. Acestea sînt caracterele distinctive de leucemie mieloidă cronică. Puncția-biopsie și biopsia medulară pun în evidență scleroza ca proces dominant, alături de metaplazia mieloică hepatosplenică.

Evoluția osteomielosclerozei este foarte lungă și se termină prin acutizare.

SINDROMUL DI GUGLIELMO SAU ERITROLEUCOZA

Apare ca o mieloproliferare acută sistematizată pe cele două linii — mielocitară și mieloblastică. În descrierea clasică boala Di Guglielmo este o eritroblastoză acută, pură, dar mai ales o leucoeritroblastoză. Debutul este acut și însoțit de anemie gravă prin defect de maturare a seriei roșii cu „*hiatus eritremicus*”; în sângele periferic și în măduvă apar eritroblaști tineri bazofili, uneori cu caractere de macro- și megaloblaști, alături de eritrocite adulte.

LEUCEMIA CU TROMBOCITE

Este o formă particulară de sindrom mieloproliferativ, deosebindu-se greu de metaplazia mieloică cu osteomieloscleroză sau chiar de leucemia mieloidă cronică cu debut de hiperplachetoză. Există, de asemenea, forme de *polycythemia vera* care sînt însoțite mult timp de hiperplachetoză și ușoară leucocitoză.

Ca formă esențială, leucemia cu trombocite este rară; apare după vîrsta de 50 de ani la bărbați și la femei. Se însoțește mai rar de metaplazie hepatosplenică, deși există splenomegalie uneori foarte accentuată; proliferarea în această formă rămîne limitată

la măduva osoasă. Se găsesc astfel plaje imense de megacariocite și megacarioblaste, alături de aglomerări gigante de trombocite.

Boala poate să evolueze lent, uneori cu simptome reduse, ca sîngerări trecătoare și mici. Într-un număr de cazuri sîngerările sînt importante (gastrointestinale, renale și chiar cerebrale), fiind mortale. În cazuri mai rare se produc tromboze periferice arterio-venoase, cu embolii pulmonare, uneori tromboze sistematizate în sistemul port, cu sindrom de hipertensiune portală.

Investigațiile hematologice arată creșteri mari ale numărului de trombocite, în genere de peste 1,5 milioane/mm³, putînd ajunge chiar la 5—10 milioane/mm³. La hematocrit apare un strat alb, tot atît de important ca în leucemii. Există în majoritatea cazurilor o creștere numerică a leucocitelor (peste 10 000/mm³, iar la 40% din cazuri chiar peste 30 000/mm³), cu forme tinere pînă la mieloblast. Fosfataza alcalină leucocitară este normală sau crescută, iar cromozomul Ph₁ absent. Sindromul hemoragic este determinat de un deficit funcțional al trombocitelor, care se decelează prin testele de adezivitate și agregare, precum și prin teste de explorare a factorului 3 trombocitar. Trombocitele *in vitro* răspund însă prin agregare la testele cu acid adenzintrifosforic și adrenalina, dar nu și la cel cu collagen (McClure și colab., 1966).

Tratament. Avînd în vedere cunoștințele reduse asupra etiologiei și incomplete asupra patogeniei, tratamentul leucemiilor rămîne și în prezent cu caracter simptomatic sau, cel mult, un tratament cu baze patogenice și fiziopatologice, fără posibilitatea de a interfera și elimina agentul etiologic cauzal. Toate drogurile care apar continuu (calculate recent la peste 650) reușesc — în cele mai bune situații — să distrugă popu-

lația de celule leucemice proliferate, fără a înlătura procesul leucemic, astfel că linia malignă celulară, mai curînd sau mai tîrziu, se reface.

Istoricul dezvoltării terapiei în leucemii începe odată cu precizarea formelor de leucemii cronice, mieloide și limfoide, și odată cu apariția terapiei iradiante, în jurul anului 1900 (Senn). După aprecieri statistice, prin radioterapie durată de viață în leucemiile mieloide cronice și limfoide cronice s-a prelungit în medie abia cu 6 luni, pentru prima, și fără un câștig de viață, pentru a doua.

Chimioterapia, care constituie acum terapia de bază în toate formele de leucemii, a apărut abia după 1945. Introducerea azotiperitei în terapia limfoamelor a deschis calea spre sinteza unor droguri noi cu acțiune citostatică, unele cu efecte carioclastice apropiate de efectul iradierilor (ca medicamentele alchilante), altele cu efecte asupra sintezei acizilor nucleici și a factorilor enzimatici care intervin în sinteza acestora. Se consideră substanțe citostatice acele droguri cu structuri chimice organice sau anorganice, de origine vegetală sau minerală, extrase sau sintetizate, care, în acțiunea lor farmacodinamică interferează cu funcțiile vitale ale celulelor tumorale și, în special, cu secvențele biologice de înmulțire prin cariokineză.

După datele actuale de cinetică celulară se disting droguri care acționează asupra oricărei faze a ciclului de viață a celulelor, inclusiv asupra fazelor de repaus mitotic — G₁ și G₀ — și droguri care acționează în special asupra uneia sau mai multora dintre fazele mitozei. Medicamentele denumite alchilante au proprietatea de a interfera cu structurile nucleare constituite, legînd prin radicalii activi (alchili) una dintre bazele purinice sau pirimidinice care intră în structura spiralelor nucleotidice. Celelalte substanțe sînt clasate după acțiunea

lor de a interfera cu metabolismul structural al acizilor nucleici într-una din fazele ciclului celular. Ele pot să interfereze prin competiție cu enzimele de sinteză a acidului folic activ (acidul tetrahidrofolic), care catalizează sinteza acizilor nucleici, purtând denumirea de droguri antifolice — cum sînt derivații de tip metotrexat. Altele interferează cu metaboliții ce intră în structura acizilor nucleici, bazele purinice și pirimidinice, avînd ca tip 6-mercaptapurina și azaserina. În tabelul S.H. VII sînt redată drogurile citostatice, clasificate după acțiunea lor principală.

În prezent, cu noile metode de terapie, toate aceste droguri sînt clasate și după acțiunea lor într-o anumită

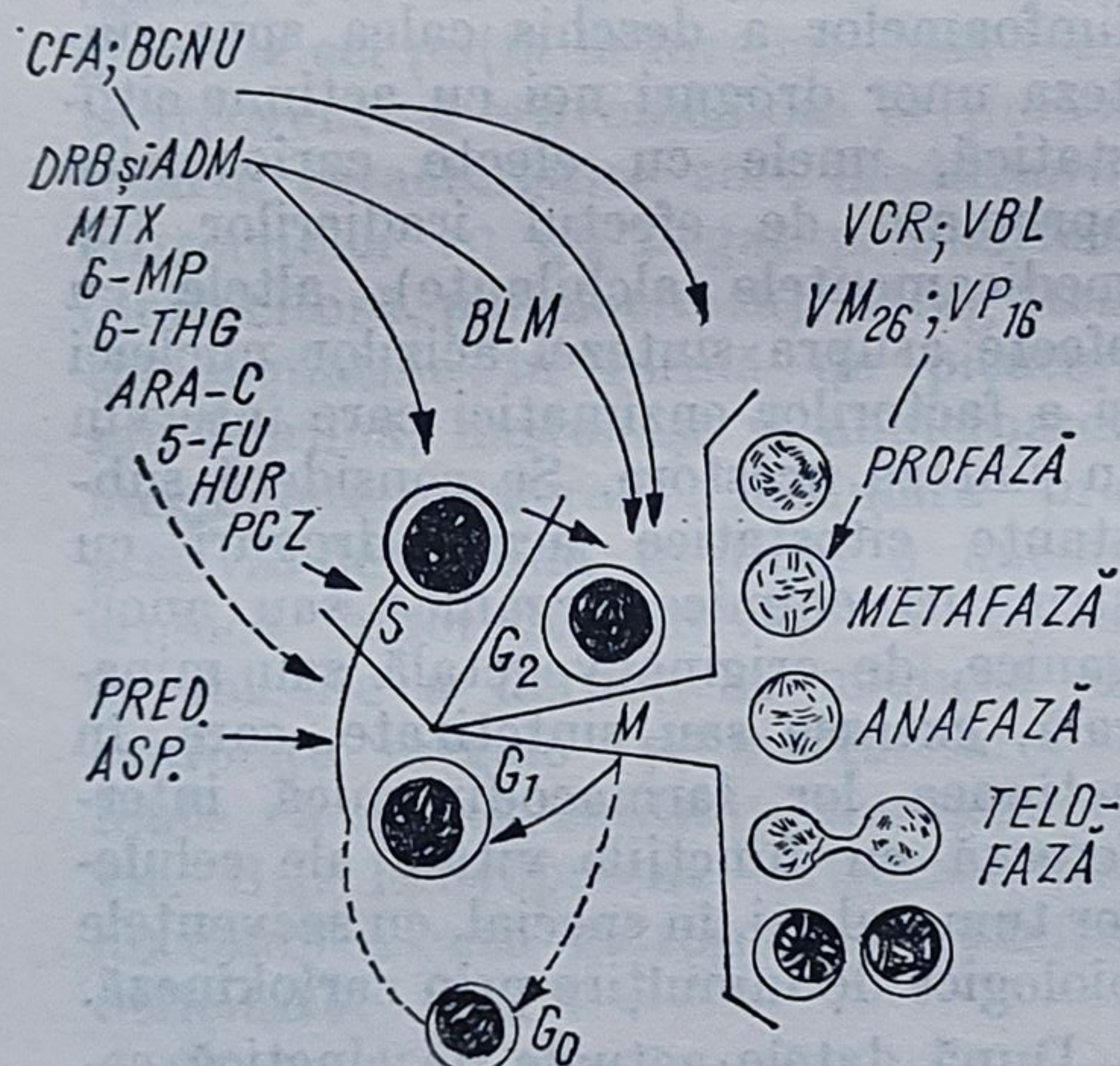


Fig. S.H. 1. — Gruparea drogurilor după acțiunea lor asupra fazelor (S, M, G₀, G₁, G₂) ciclului celular.

CFA — Ciclofosamidă; BCNU — Bis-clor-etil-nitrozuree; DRB — Daunorubidomicină; ADM — Adriamicină; MTX — Methotrexat; 6-MP — Purinethol; 6-THG — 6-Thioguanină; ARA-C — Citozinarabinozidă; 5-FU — 5-Fluorouracil; HUR — Hidroxiuree; PCZ — Procarbazină; ASP — Asparaginază; PRED — Prednison; VCR — Vineristină; VBL — Vinblastină; VM₂₆ — VP₁₆ — derivați de podofilotoxină; BLM — Bleomicină; S — faza de sinteză; G₀ — faza de repaus; G₁ — faza de presinteză; G₂ — faza de postsinteză (premitoză) (după Mathé, 1972).

fază a ciclului celular, în special în fazele S (sinteză) și M (mitoză). În fig. S.H. 1 se precizează acțiunea dro-

gurilor antifolice și antimetabolice, considerate clasice, precum și a noilor droguri descoperite în ultimii ani. Efectul lor citostatic este selectiv pentru anumite tipuri de leucemii, acute sau cronice, fiind administrate izolat sau în combinații.

Aplicarea drogurilor citostatice în practica terapeutică se bazează pe anumite principii, formulate după cercetările experimentale și observațiile clinice din ultimii 10 ani. Unitatea care aplică o terapie antileucemică trebuie să posede mijloacele de control ale eficienței acestora și să cunoască bazele biologice de aplicare. S-a precizat recent o anumită strategie de aplicare terapeutică, care constă în alegerea momentului de aplicare, alegerea unui anumit drog și, mai ales, în aplicarea unei anumite combinații de droguri. Avînd în vedere că orice drog citostatic, cu foarte mici excepții, interferează neselectiv cu orice proliferarea celulară, normală sau tumorală, *strategia aplicării acestor droguri ea trebui să aibă ca obiectiv obținerea unui maximum de activitate tumoricidă, cu minimum de alterare a celulelor normale în proliferare fiziologică.* Cum proliferările normale stau la baza hematopoiezei normale și a reacțiilor imune, efectele toxice ale citostaticelor afectează concomitent măduva osoasă normală și sistemul imunoreactiv limfoid. Prezervarea hematopoiezei normale și eliberarea ei de sub acțiunea nocivă a proliferării maligne, alături de prezervarea și eliberarea reacțiilor imune normale, rămîn un obiectiv major în strategia chimioterapiei citostatice în leucemii și limfoame maligne și în orice alte tumori maligne.

Avînd în vedere concepția potrivit căreia linia celulară malignă este o populație celulară cu antigene străine, cu caracter de homogrefă, se caută acum metode de terapie biologică care să activeze, specific sau nespecific, imunitatea antitumorală, ca și imunitatea generală. Sub influența școlii

Clasificarea drogurilor citostatice după acțiunea farmacodinamică asupra produselor de diviziune celulară (modificat după Mathé, 1975)

Grupul	I Antagoniști ai ac. folie	II Analogi ai purinei și pirimidinei	III Alți inhibitori ai ac. nucleiei	IV Inhibitori ai sintezei proteinelor	V Agenți alehilanți	VI Interferenți ai transcriptazei	VII Agenți cu acțiune pe fuzul mitotic și radiomimetică
DERI- VAȚI	<i>Melothrexat</i> (MTX)	1. <i>6-Mercapto-purină</i> Purinethol (6-MP)	1. <i>Hidroxiurée</i> (HUR) Hydrea	L-Aspara- ginază Crasnitin	1. <i>N-Iperidă</i> (HN ₂) [N-mustar metil-bis-(2- clor-etil-amină)] Cariolizină Mustin	1. <i>Rubidomi- cină</i> Cerubidină Daunomi- cină	1. <i>Alcaloizi de Vinca</i> Vinblastină (Velbe) Vincristină (Oncovin) Leurocristină
	A-metopteri- nă	2. <i>6-Thioguanină</i> (6-THG)	2. BCNU [1.3-bis (2-cloretil)-1-ni- trozuree]		2. <i>D-Manitol</i> [clorhidrat de bis (beta- cloretilamină) 1,2-dezo- xi-1,6-D-manitol] Degranol [Manomustin]	2. <i>Daunorubi- domicină</i> (DRB)	2. <i>Derivați de podofilotoxină</i> : Epipo- dofilotoxin (4'di- metil-9-4,6-0-2 temidilen-beta-D- glucopiranozid) VM ₂₅ Vumon
	Antifolan	3. <i>Citozinarabi- nozidă</i> (CAR) Cytosar Alexan	3. <i>Carmustin</i> 4. CCNU [(1-2-clor- etil) -3-ciclohexil 1-nitrozuree] Lamustin Mizuren 5. <i>Procarbazină</i> (PCZ) [clorhidrat de 1-metil- 2-para (izopropil-car- bamil-benzil-hidrazi- nă)] Natulan		3. <i>Clorambucil</i> Ac. p-bis (betadietilamină)- fenilbutiric Leukeran 4. <i>Ciclofosamidă</i> [N.N. bis-(betacloretilic) N'O-propilen-fosforamidă] Endoxan (CFA) 5. <i>Melfalan</i> [P-bis(betacloretilamină) fenilalanină] Alkeran L-Sarcilizină Levofalan 6. <i>Thiotepa</i> (tri-etilen-triofosforamidă) Oncothiotepe 7. Dimetil-sulfonil-oxi-1,4- butan Myleran Busulfan	3. <i>Adriamici- nă</i> Adriablas- tină	3. <i>Radiomimetici</i> Bleomicină

lui G. Mathé s-au precizat și se dezvoltă noi criterii pentru o strategie biologică de tratament, în care se urmărește prin terapie citostatică un maximum de distrugere tumorală, iar prin terapie imună ulterioară, să se distrugă, până la „eradicare”, celulele maligne reziduale. După opinia lui Mathé, pe baza curbelor de citoliză ale celulelor blastice din leucemia experimentală 1 020, dintr-o populație leucemică globală $N \times 10^{12}$ celule se pot distruge peste 99%, rămânând însă încă o populație reziduală de cel puțin $N \times 10^6$. Mathé propune să se distrugă această populație reziduală prin metode imunologice active, întrucât încercările de distrugere prin citostatice conduc concomitent la distrugerea hematopoiezei normale și a reactivității imune.

În strategia practică a aplicării terapiei în leucemii se pot formula următoarele principii:

1. Precizarea tipului de leucemie — cronică sau acută — și a tipului celular care proliferază.
2. Alegerea drogurilor optime, cu efect tumoricid maxim pentru un anumit tip celular, și cu efect minim pentru celulele normale hematopoietice și imunologic competente, precum și pentru celulele epiteliilor digestive, de asemenea în regenerare continuă.
3. Alegerea momentului terapeutic și conducerea terapiei pe diferite etape de evoluție, cu obiectivul propus de a distruge, până la eliminare, populația malignă și de a prezerva populațiile de celule normale.
4. Pe lângă mijloacele de terapie specifică, pentru distrugerea populației de celule maligne, se folosesc — uneori de la început, dar de obicei mai târziu — mijloace terapeutice adjuvante sau paliative, pentru terapia complicațiilor care survin în evoluția naturală a leucemiilor sau ca efecte secundare ale citostaticelor terapeutice. Astfel se înscriu metodele simple,

ca transfuziile de sânge, tratamentele antiinfecțioase.

Metodologia aplicării diferențiate a tratamentului. În leucemiile cronice se aplică, în general, un singur drog în anumite faze, intermitent și mai rar continuu.

În *leucemia mieloidă cronică* tratamentul se instituie în funcție atât de populația de celule leucemice în periferie, în măduvă, cât și de intensitatea metaplaziei hepato-splenice. Momentul instalării și reluării tratamentului este dictat însă, mai ales, de viteza de proliferare, indicația terapeutică fiind absolută când numărul de celule mieleice se dublează în mai puțin de 70 de zile; dacă în momentul diagnosticului numărul de cariocite medulare nu depășește 150 000, iar în periferie 25 — 30 000, splenomegalia este moderată, nu există anemie și trombocitopenie, hematopoieza globală trebuie considerată ca eficientă și tratamentul se poate amâna, controlând însă regulat bolnavul (clinic și hematologic). Dacă există însă o bazofilie accentuată, splenomegalie în creștere și anemie progresivă, trebuie instituit tratamentul. Acesta se face în prezent cu medicamentul de elecție Myleran (Citosulfan, Busulfan), un ester al acidului sulfonic. Doza de Myleran pentru o cură este de 0,03 g/kilocorp; în practică — 4—8 mg/zi, administrate timp de 21 — 40 de zile. Se obțin, cel puțin în primii ani, remisiuni îndelungate, fiind necesare la început cel mult două cure de tratament pe an. În pauză nu se face nici un tratament. Într-o remisiune completă sângele periferic se normalizează cantitativ și calitativ, dispare cromozomul Ph_1 din periferie și se normalizează scorul fosfatazei alcaline leucocitare; de asemenea, diminuează metaplazia extramedulară, până la normalizarea dimensiunilor ficatului și splinei. Cu acest tratament, după Galton, 25% din bolnavi supraviețuiesc peste

5 ani, 50% depășind 3,5 ani. Formele fără cromozom Ph₁, cele cu bazofilie accentuată, obișnuit însoțite de anemie progresivă de la început, răspund la tratament cu remisiuni incomplete, de scurtă durată, necesitând cure repetate sau chiar un tratament continuu. În aceste cazuri, cu rezultate parțiale, de la început sau mai târziu, se vor încerca alte droguri. *Hidroxiurea*, în doze de 1,5 — 2 g/zi, poate să aducă un beneficiu clinic și hematologic, însă de scurtă durată, necesitând un tratament aproape continuu.

În cazurile cu splenomegalie accentuată, cu populație medulară redusă și uneori cu tendință la mieloscleroză, iradierea splinei cu doze în jur de 1 000 rad poate de asemenea să producă remisiuni, însă în general cu recăderi rapide. Criza blastică acută scurtează evoluția, de obicei moartea bolnavilor producându-se după 6—12 luni. În crizele de acutizare blastică se vor institui tratamente ca în leucemia acută, folosind în general Citozinarabinozida — singură sau în combinații.

În *leucemia limfatică cronică* tratamentul se instituie în general mai târziu, când infiltrația limfoidă medulară este foarte mare, mielopoieza devine deficitară sau când ganglionii și splina ajung la dimensiuni foarte mari. Există un număr de cazuri, cu evoluție bună, lentă sau evoluție stagnantă, care nu necesită niciodată tratament, deși numărul global de leucocite periferice rămâne în jur de 50 — 60 000 mm³. În aceste cazuri numărul de eritrocite și trombocite rămâne normal, iar numărul absolut de granuloцитe rămâne de asemenea la limita inferioară a normalului. În toate centrele de specialitate există un număr de cazuri cu evoluție de peste 15 ani care nu au necesitat nici un tratament. Semnele de gravitate apar foarte târziu, constând în infecții repetate, anemie hemolitică autoimună, accentuată

hipertrofie ganglionară și splenică, infiltrație de peste 90% limfocite în măduvă, scăderea absolută a granuloцитelor sub 1 500/mm³.

Tratamentul se va institui când începe această fază de agravare și se va adapta în funcție de intricarea parametrilor patologici citați mai sus, folosind medicamente alchilante (*Leukeran* sau *Endoxan*), în combinație sau nu cu iradierea maselor limfoide, corticoterapie, splenectomie. La acestea se adaugă metodele de reactivare a imunității, în general numai prin administrare de γ -globulină, precum și tratamentul cu antibiotice al complicațiilor infecțioase.

Mulți autori indică inițial cortizonul, în doze de 1 mg Prednison/kilocorp pentru primele 30—45 de zile. Efectul este însă trecător, cu scăderea maselor tumorale și mai puțin a numărului de leucocite. Având în vedere imunodepresia prin acest medicament, este mai bine să se limiteze folosirea lui la cazuri cu anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie, granulopenie cu mieloză scăzută. După 3—4 săptămâni și în majoritatea cazurilor la început se instituie terapia cu drogul alchilant de elecție — *Leukeranul*. Se administrează obișnuit în doze de 6—8 mg/zi, în cure variind de la o lună la 2—3 luni. În cazuri de splenomegalie accentuată se va face iradierea locală cu doze totale de 500 — 1 500 rad. În situațiile în care terapia alchilantă și cortizonul au adus remisiuni hematologice, însă persistă splenomegalia, chiar după roentgenterapie, se recomandă splenectomia, care poate conduce la remisiuni importante, cu normalizarea sîngelui.

Cu toată longevitatea unor forme de leucemie limfatică cronică — care par să constituie o boală aparte benignă —, rezultatele globale ale terapiei în leucemia limfatică cronică sînt mai puțin previzibile decît în leucemia mieloidă cronică și administrarea

tratamentelor necesită o strategie mai complexă, adaptabilă de la o fază la alta. În general, remisiunile complete sînt rare, ele constînd în dispariția maselor ganglionare, normalizarea măduvei osoase, scăderea procentului cu limfocite periferice și a cifrei lor globale, precum și în creșterea masei de limfocite T, capabile de transformare blastică la fitohemaglutinină.

Tratamentul leucemiilor acute a deschis căi noi și se apreciază în prezent că s-a ajuns la o ameliorare remarcabilă a prognosticului, foarte grav pînă acum 20 de ani. Din punctul de vedere al selecției metodelor de terapie, diagnosticul citologic și citochimic trebuie să separe formele ce necesită o terapie diferențiată: a) formele mieloblastice; b) formele limfoblastice; c) formele mielomonocitare; d) formele cu celule-sușă nediferențiate. Formele eritromieloice de tip De Guglielmo sînt considerate tot forme mieloice, așa cum sînt considerate de altfel și formele mielomonocitare.

Experiența ultimilor 10 ani, prin avansul imens de droguri, a arătat că beneficiul terapeutic, apreciat după durata și calitatea remisiunii, precum și după durata medie de supraviețuire, este redus dacă se folosește un singur drog și crește dacă se folosesc combinații de droguri. Folosirea științifică a acestora, ținînd seama de tipul celular, de viteza de proliferare (fracțiunea de proliferare) și de cinetica celulară, necesită investigații speciale, atît la instituirea tratamentului de inducție, cît și în tratamentele ulterioare de reinducție și consolidare. Dacă în leucemiile cronice, în general în perioadele de remisiune nu se aplică nici un tratament, în leucemiile acute este necesar un tratament continuu sau periodic în timpul remisiunilor. Există însă un anumit număr de cazuri care se pot menține în remisiune completă sau incompletă o perioadă lungă fără nici un tratament.

Monochimioterapia se folosește mai puțin. În leucemia limfoblastică acută la copii, prin aplicarea unui singur drog (inclusiv L-Asparaginaza, în cure de 100 000 u administrate timp de 6—10 zile) procentul de remisiune completă este de 50—70. În leucemia mieloblastică acută acest procent nu depășește 20—30, folosind drogul cel mai recomandat acum — Citozinarabinozida (CAR).

Combinațiile de droguri se fac după protocoale care se modifică aproape anual.

Tabelul S.H. VIII

Inducția remisiunilor complete în leucemia mieloidă acută prin combinații de două sau mai multe droguri (modificat după Mathé și Xenis, 1975)

Droguri și modalități de administrare	Remisiuni aparent complete (%)
CAR + DRB	
— CAR : 100 mg/m ² /zi × 5	53
— DRB : 100 mg/m ² /zi × 3	
CAR + CFA	
— CAR : 200 mg/m ² /zi, perf. cont. × 5 zile, la fiecare 2 săptămîni	40
— CPM : 150 mg/m ² /zi × 4, la fiecare 2 săptămîni	
VCR + CAR	
— VCR : 1,5 mg/m ² , o singură injecție	42
— CAR : 240 mg/m ² /zi, perf. cont. × 5 zile	
CAR + CCNU	
— CAR : 100 mg/m ² /zi, perf. cont. × 5 zile	23—30
— CCNU : 100 mg/m ² × 1	
VCR — CAR — DRB	
— VCR : 1,5 mg prima zi, i.v.	
— CAR : 2 mg/kilocorp/zi, i.v.	55
— DRB : 1 mg/kilocorp/zi × 3, i.v.	
Se repetă ciclul în funcție de rezultate	
POMP	
— PDN : 150 mg la 1 g/m ² /zi	25, 29, 45, 70
— VCR : 2 mg/m ² prima zi	
— MTX : 5—7,5 mg/m ² /zi × 5 zile	
— 6-MP : 500 mg/m ² /zi × 5 zile	
Repetarea ciclului după 9 zile	

(continuare tabelul S.H. VIII)

Droguri și modalități de administrare	Remisiuni aparent complete (%)
COAP	
— CAR : 200 mg/m ² /zi, 5, perf. cont. × 5 zile	47,53,70
— CRA : 150 mg/m ² /zi, × 4 zile	
— PDN : 200 mg/zi × 4 zile	
— VCR : 2 mg, prima zi fiecare săptămână	
CAR-6-THG-DRB	
— CAR : 100 mg/m ² , la fiecare 12 ore, timp de 5 zile	27—31
— 6-THG : 100 mg/m ² , la fiecare 12 ore, timp de 5 zile	
— DRB : 100 mg/m ² /zi × 5	
LEGENDA: CAR = Citozinarabinozidă DRB = Daurorubidomicină CFA = Ciclofosfamidă VCR = Vincristină CCNU = Cloretil-3-ciclohexil. 1-nitrozuree PDN = Prednison MTX = Metothrexat 6-MP = 6-Mercaptopurină (Purinethol) 6-THG = 6-Thioguanină	

În leucemia mieloidă acută, ca și în cea mielomonoblastică combinația simplă de Ara-C și 6-Thioguanină dă rezultatele cele mai bune.

Combinațiile de sincronizare cu două droguri urmăresc ca printr-o administrare de 2—3 zile a unui drog să se blocheze celulele blastice în mitoză, după care se adaugă un alt drog cu acțiune distructivă în faza M. Se folosește în general o cură scurtă de Vincristină — 1,5—2 mg/m² suprafață corporală în zilele I și a II-a, apoi în ziua a III-a, 20 mg Metothrexat/m² suprafață corporală, din 6 în 6 ore, timp de 24 de ore. Acesta se poate înlocui cu Ciclofosfamidă, în administrare zilnică de 400—600 mg, timp de 4 zile. În caz de intoleranță la Vincristină, cu tulburări de polinevrită, se poate înlocui aceasta cu noul extract de

podofilotoxină — MV₂₆, 40 mg/m² suprafață corporală, timp de 2 zile.

Curele de sincronizare, dacă dau rezultate, se repetă la 15—21 de zile, pentru ca în această perioadă să se refacă hematopoieza normală și reactivitatea imună. După 2—3 cure se poate considera că remisiunea este consolidată și se poate trece la un tratament de întreținere.

Dacă combinațiile propuse cu scop de sincronizare își așteaptă încă rezultatele, alte combinații propuse în ultimii 5—6 ani se pare că și-au făcut deja proba. Astfel curele asociate de Citozinarabinozidă câte 150 mg/m² suprafață corporală, concomitent cu Ciclofosfamidă 400 mg/zi i.v., timp de 4 zile, repetate apoi la 2 săptămâni, produc remisiuni în 40—48% din cazuri. Cura denumită COAP (Ciclofosfamidă, Oncovina sau Vincristină, Ara-C, Prednison), conform schemei din tabelul S.H. VIII, produce remisiuni în 53—70% din cazuri (Freireich și colab., 1970). Rezultate bune au dovedit încă mai de mult asocierile de tipul: Vincristină și Metothrexat, câte 1—2 mg/săptămână, concomitent cu 6-MP, 100—150 mg/zi + Prednison, 80—100 mg, care se continuă până la o lună și se repetă la 2 luni de cel puțin 5—6 ori. În pauze se dă obișnuința un singur drog, ca Vincristină, Metothrexat, Cortizon sau 6-MP.

Dintre numeroasele protocoale existente, experiența arată că este bine să se folosească cele ce propun cure scurte, repetate, cu pauze în care să se refacă imunitatea și hematopoieza normală.

Dacă după 1—2 cure nu se obțin rezultate bune, se va trece la alte combinații. Cu toate încercările de până acum, în leucemia mieloidă acută durata de viață nu depășește în medie 1 an. Formele de leucemie acută mielomonocitară, uneori cu evoluție subacută, au o durată de viață mai lungă, în multe cazuri depășind

șind 2 ani, mai ales prin folosirea de Ara-C, singură sau în combinație.

În *leucemia limfoblastică acută*, în forma sa obișnuită la copil, s-a obținut o supraviețuire peste 5 ani. Cazurile recente, încă în viață, în remisiune totală, sînt considerate, de către Mathé și grupul său, ca vindecate. Aplicarea unor droguri unice, ca L-Asparaginaza, sau de derivați de Rubidomicină au dat remisiuni totale pînă la 75-85% din cazuri. Este cunoscut mecanismul specific de acțiune a L-Asparaginazei asupra limfoblaștilor maligni, prin inactivarea asparaginazei plasmatică necesare vieții acestor celule incapabile să o sintetizeze. Din păcate, rămîne o populație celulară nedistrusă și survin recidive generale, cu sau fără determinări cerebrale. Combinațiile de droguri propuse recent au dat rezultate deosebite, cu remisiuni complete de 100%.

După cercetările grupului Mathé există o sensibilitate deosebită a formelor cu limfoblaști de talie mică, pe cînd cele cu limfoblaști de talie mare (prolimfoblaști) sînt mai rezistente. După cîteva cure repetate cu o anumită combinație, pentru a distruge un maximum de celule, autorii propun o *terapie imunologică* de consolidare, care constă în aplicarea de celule blastice iradiate sau formolizate, ca terapie activă vaccinantă specifică, alături de vaccinarea nespecifică cu B.C.G. administrat percutanat.

Deși există cazuri care atestă eficiența imunoterapiei, după alte statistici tratamentul de întreținere ar da aceleași rezultate.

O combinație recentă a dat bune rezultate grupului condus de Mathé, sub forma următoare: ziua I VM₂₆

40 mg/m² sau Vincristină 1,5 mg/m²; ziua a II-a Adriamicină 40 mg/m², iar în zilele a III-a, a IV-a, a V-a și a VI-a Ciclofosamidă 400 mg/m²; pauză 15—21 de zile; se repetă astfel 5—6 cure, după care se introduce imunoterapia.

Terapia celorlalte forme de leucemii necesită adaptarea administrării de droguri unice sau combinații la respectiva formă care aparține grupului de limfoproliferare sau de mieloproliferare, acută sau cronică. Astfel în osteomieloscleroză, ca sindrom de mieloproliferare cronic, în fazele de proliferare se tratează în special cu Myleran; la fel se procedează și în poliglobulia esențială sau hiperplachetoză leucemică. În leucemiile nediferențiate acute, în general rezistente la tratament, se vor încerca combinații ca în leucemia mieloidă acută. În toate formele se asociază, în perioada de citopenie inițială sau postterapeutică, transfuzii de sînge total, concentrate de leucocite și de trombocite și chiar transplant de măduvă osoasă izologă.

Se urmărește evitarea infecțiilor microbiene, fungice sau virotice; cînd acestea survin, se tratează cu combinații de antibiotice și cu masă de leucocite. Se evită blocajele renale prin acid uric, administrîndu-se preparatele noi care interferează cu sinteza de acid uric, ca Allopurinolul. În formele de leucemie acută promielocitară, la combinațiile de droguri citostatice se vor adăuga anticoagulante, pentru prevenirea și, mai ales, înlăturarea sindromului de coagulare diseminată intravasculară, frecvent în această formă.

LIMFOAMELE MALIGNE

Poartă denumirea de limfoame maligne procesele neoplazice care își au originea în țesutul limfopoietic.

Anatomopatologic și clinic, se deosebesc trei boli principale: boala Hodgkin, limfosarcomul și reticulosarcomul.

BOALA HODGKIN (LIMFOGRANULOMUL MALIGN)

Boala Hodgkin este o afecțiune malignă a sistemului limfohistiocitar, caracterizată din punct de vedere histologic printr-o proliferare celulară anormală, cu prezența de celule gigante Sternberg-Reed, proliferare intricată cu o reacție inflamatorie granulomatoasă.

Clinic, boala se manifestă cu hipertrofia progresivă a ganglionilor limfatici, asociată sau nu cu prezența unor fenomene generale (febră, prurit, pierdere în greutate), mai mult sau mai puțin specifice.

Descriă prima oară de Thomas Hodgkin, în 1832, boala care-i poartă numele a fost și continuă să fie obiectul de studiu a numeroși cercetători în acest domeniu. Intricarea leziunilor proliferative maligne cu aspecte in-

flamatorii face ca această boală să poată răspunde mai bine la tratament și astfel să se obțină prelungiri substanțiale ale duratei de supraviețuire, în unele cazuri putându-se vorbi de vindecări.

Etiopatogenie. Incidența bolii Hodgkin variază mult de la o regiune la alta. Datele statistice din S.U.A. arată îmbolnăviri de 3 la 100 000 de locuitori pe an, iar cele din Japonia de numai 0,4 la 100 000 de locuitori pe an. În ceea ce privește vârsta, boala Hodgkin prezintă grupe de prevalență: prima în jurul vârstei de 20 de ani, cea de-a 2-a în jurul vârstei de 60 de ani. Există o incidență mai mare a îmbolnăvirilor la bărbați față de femei, în unele statistici raportul bărbați/femei putând merge pînă la 2, mai ales pentru vîrstele înaintate.

În ultimii ani s-a demonstrat că există o legătură între formele de boală Hodgkin și standardul economic de viață. În țările slab dezvoltate există o predominanță a îmbolnăvirilor cu forme histologice grave, la tineri și la adulții tineri, pe cînd în țările cu un standard de viață ridicat apar aspectul bimodal tipic și forme histologice cu prognostic mai favorabil.

În producerea bolii Hodgkin au fost incriminați o serie de agenți cum ar fi: bacilul tuberculos, difteriozii, brucele, virusuri etc., dar aceste supoziții au fost abandonate. În leucemiile și limfoamele animalelor de experiență s-a pus în evidență prezența unor virusuri, dovedite a fi factorii etiologici ai respectivelor afecțiuni. Și la om se discută posibilitatea existenței unui agent infecțios, probabil viral, dar pînă în prezent el nu a putut fi pus în evidență. Interesarea primară a ganglionilor cervicali, mediastinali sau abdominali a făcut pe unii cercetători să susțină ideea existenței unui agent cu poartă de intrare digestivă și/sau respiratorie. Amigdalectomia și apendicectomia ar favoriza pătrunderea acestui agent în organism.

S-au descris cîteva îmbolnăviri în focar, care ridică și ele problema transmisibilității. Astfel există cazuri de boală la soț și soție, după cum s-a putut urmări o serie de îmbolnăviri „în cascadă”, cu punct de plecare o școală în care au existat 4 cazuri de boală Hodgkin (Vianna și colab., 1971). Aceste cercetări ar arăta că există un mod de transmitere direct, cît și unul indirect, prin contacti.

În privința agentului etiologic propriu-zis, cercetările actuale sînt îndreptate către virusurile herpetice. Se fac studii susținute asupra virusului Epstein-Barr care produce mononucleoza infecțioasă, dar care pare a juca un rol și în patogenia limfomului Burkitt, și a cancerului rinofaringian. La unii bolnavi cu boală Hodgkin s-au găsit titruri înalte de anticorpi anti-virus Epstein-Barr, dar poate fi vorba numai de o suprainfecție.

În patogenia limfoamelor maligne un rol important este jucat de modificările sistemului imunologic. Unele teorii moderne postulează ideea că leziunea fundamentală este o mutație ce afectează celula imună de origine, care-și pierde unul sau mai multe

antigene de histocompatibilitate. Ele ar prolifera ulterior ca răspuns la un stimul antigenic produs de celulele normale și care posedă toate antigenele de histocompatibilitate. Celulele transformate ar putea fi limfocite materne migrate transplancetar sau limfocite proprii, transformate malign de către factorul etiologic. Smithers a comparat boala Hodgkin umană cu o reacție de grefă contra gazdă, reacție binecunoscută în patologia experimentală.

În prezent este cert că există o strînsă legătură între capacitatea imunologică a organismului și apariția limfoamelor maligne. Bolnavii care au sistemul imunologic deficitar — congenital sau dobîndit (bolnavi supuși unor tratamente imunosupresive de lungă durată în cadrul transplantelor de organe — prezintă o incidență de limfoame maligne mult mai mare decît restul populației. Pe de altă parte, limfoamele maligne și în special boala Hodgkin au, la rîndul lor, o influență netă asupra capacității imunologice a pacientului. Boala Hodgkin produce o scădere a imunității de tip celular, manifestată prin pierderea sensibilității la tuberculină, la antigene fungice, prin întîrzierea rejecției de homogrefă. Acești bolnavi se sensibilizează în proporție mai mică la 2,4-dinitroclorbenzen (DNCB), care este un alergen de contact de tip celular. Aceste modificări sînt legate de cantitatea totală de limfocite, de raportul dintre limfocitele T și B, precum și de calitatea funcțională a acestor celule. În boala Hodgkin numărul limfocitelor circulante scade paralel cu evoluția bolii; transformarea blastică a limfocitelor la fitohemaglutinină scade în fazele de generalizare, iar morfologie limfocitele au aspecte asemănătoare celor întîlnite la bolnavii cu excitații imunologice prelungite sau cu boli autoimune. În urma cercetărilor efectuate în Institutul de medicină in-

ternă, s-ar părea că scăderea capacității imunologice de tip celular ar fi legată mai curînd de modificările cantitative, decît de cele calitative ale limfocitelor.

Anatomie patologică. Noțiunea de boală Hodgkin este în primul rînd o noțiune histologică, iar diagnosticul afecțiunii nu se stabilește decît prin examen morfologic.

La *examenul macroscopic* ganglionii limfatici sînt măriți de volum, cu tendință la confluaire în mase voluminoase. Masa tumorală ganglionară nu aderă la planurile superficiale sau profunde. Pe secțiune, ganglionii au o culoare galben-roșiatică, iar consistența variază de la caz la caz, uneori putînd fi moale, friabilă, iar alteori dură, scleroasă. Splina, cînd este interesată de procesul patologic, are un aspect caracteristic. Pe un fond roșu-închis, propriu acestui organ, se observă numeroși noduli alb-cenușii, bine delimitați, care conferă splinei aspectul de „salam țărănesc“, fiind denumită și „splină sagu“. Ficatul poate prezenta și el noduli infiltrativi albicioși.

Examenul microscopic. Leziunea se caracterizează printr-o proliferare tumorală a țesutului limfohistiocitar, cu prezența celulelor gigante de tip Sternberg-Reed. Această proliferare malignă se intrică cu un țesut granulomatos inflamator și înlocuiește structura normală a organului limfatic sau extralimfatic interesat.

Celula caracteristică, care de fapt precizează diagnosticul de boală, este celula Sternberg-Reed sau Paltauf-Sternberg. Dimensiunea acestei celule variază între 15 și 40 μ . Are o citoplasmă relativ abundentă, slab bazofilă sau amfofilă. Marginile celulare sînt în general bine definite. Nu prezintă aspecte de fagocitoză. Nucleul este cel care conferă aspectul determinant al acestei celule; mare, cu

membrană bine evidențiată, poate fi unic sau multiplu. Cînd nucleul este unic, are aspect contorsionat, înmugurit. Uneori el este dublu, realizînd așa-numitul nucleu „în oglindă“. Alteori celula poate conține mai mulți nuclei. Cromatina nucleară este laxă, săracă și conține nucleoli unici sau multipli, uniform acidofili la colorația cu hematoxilină-eozină. Alături de aceste celule tipice, există numeroase celule asemănătoare, dar care au un nucleu mai mic, regulat, cu nucleoli acidofili. Citoplasma acestor celule este abundentă și uneori vacuolată. Aceste celule, denumite celule Hodgkin, au capacitate mare de multiplicare. Originea celulelor Sternberg-Reed și a celulelor Hodgkin este subiect de discuție: unii le consideră histiocite maligne, iar alții cred că sînt limfocite transformate.

Cercetări citogenetice efectuate pe ganglioni de la bolnavi cu boală Hodgkin au arătat prezența unor celule cu număr anormal de cromozomi, dar fără a exista un aspect predominant sau caracteristic.

Țesutul granulomatos, inflamator, care se intrică cu proliferarea malignă este alcătuit din polimorfonucleare neutrofile, eozinofile, histiocite, celule epitelioid, plasmocite, fibroblaști. Scleroza este un aspect frecvent întîlnit în boala Hodgkin.

După predominanța leziunilor proliferative sau a limfocitelor normale, precum și după prevalența altor aspecte patologice, s-au încercat o serie de clasificări morfologice, unele avînd și un caracter prognostic. Una dintre cele mai cunoscute clasificări este cea propusă de Jackson și Parker (1944), care recunoaște bolii Hodgkin 3 forme:

a) paraganulom, în care predomină limfocitele normale, cu puține celule Sternberg-Reed;

b) granulom, prezentînd aspectul tipic de proliferare malignă asociată cu țesut granulomatos;

c) sarcom, în care predomină net proliferarea malignă, cu foarte multe celule Sternberg-Reed.

În prezent această clasificare a fost abandonată, cei mai mulți autori adoptînd clasificarea lui Lukes și Butler din 1965:

a) boală Hodgkin cu predominanță limfocitară, care se caracterizează prin abundența celulelor limfoide dispuse în noduli sau masă difuză, cu prezența de rare celule Sternberg-Reed și Hodgkin;

b) boală Hodgkin cu scleroză nodulară, definită printr-un țesut de scleroză care împarte țesutul tumoral în noduli. Cantitatea de celule Sternberg-Reed este variabilă, de la rare la numeroase. Caracteristic pentru această formă histologică este prezența de celule Hodgkin vacuolate;

c) boală Hodgkin cu celularitate mixtă, care prezintă aspectul caracteristic al bolii, cu polimorfism celular (histiocite, neutrofile, eozinofile, limfocite, plasmocite) și celule Sternberg-Reed relativ numeroase; se constată o creștere a rețelei de reticulină;

d) boală Hodgkin cu depleție limfocitară, care se caracterizează prin înlocuirea completă a structurii normale ganglionare cu celule Hodgkin și celule Sternberg-Reed; uneori, este greu de făcut un diagnostic diferențial între această formă de boală Hodgkin și reticulosarcom.

În tabelul S.H. IX sînt prezentate comparativ clasificarea lui Jackson și Parker și cea a lui Lukes și Butler.

Tabelul S.H. IX

Clasificarea Jackson-Parker	Clasificarea Lukes-Butler
Paragranulom	Predominanță limfocitară
Granulom	Scleroză nodulară
	Celularitate mixtă
Sarcom	Depleție limfocitară

În clasificarea lui Lukes și Butler, primele două forme — respectiv predominanța limfocitară și scleroza nodulară — au un prognostic mai favorabil decît ultimele două și în special decît forma cu depleție limfocitară.

În general la un anumit pacient forma histologică este aceeași în toate organele interesate. În evoluție, formele histologice cu prognostic mai favorabil pot trece în forme mai grave. Forma cu predominanță limfocitară este cea mai labilă, putîndu-se transforma în cea cu celularitate mixtă sau depleție limfocitară. Boala Hodgkin cu scleroză nodulară își păstrează aspectul morfologic nemodificat timp îndelungat, existînd bolnavi la care biopsia repetată după 5—6 ani de evoluție are același aspect morfologic ca în momentul punerii diagnosticului.

Simptomatologie. Boala Hodgkin este o afecțiune malignă a sistemului limfohistiocitar. Localizarea sa cea mai frecventă este în consecință ganglionul limfatic. Localizarea primară cel mai des întîlnită este la nivelul ganglionilor limfatici periferici din jumătatea superioară a organismului (75%). Ganglionii cervicali sînt cei mai des interesați, fiind urmați de cei axilari. Interesarea primară a ganglionilor inghinali este mult mai rară. Este greu de determinat frecvența debutului la nivelul ganglionilor interni (abdominali, mediastinali), deoarece nu pot fi palpați și deci nu atrag atenția.

Se consideră că debutul este uniganglionar, fiind cuprinși ulterior mai mulți ganglioni din aceeași regiune. Ganglionii din boala Hodgkin sînt de dimensiune și vîrstă de boală diferite. Pe măsură ce afecțiunea evoluează, apare un edem interstițial, care ulterior se organizează, ducînd la formarea de conglomerate ganglionare tumorale mari, uneori impresionante. În tratatele clasice se descrie aspectul de „git

proconsular" în care masele ganglionare cervicale fac aproape imposibilă flexarea gâtului. La fel se pot întâlni tumori ganglionare mari axilare, inghinale. Adenopatia din boala Hodgkin nu este dureroasă. Pielea supraîncălzită nu prezintă modificări de culoare sau temperatură și nu aderă la masa ganglionară.

Boala, odată declanșată, dacă nu se intervine terapeutic, are o evoluție progresivă. De la ganglionul afectat inițial, ea se extinde la alți ganglioni limfatici periferici sau interni, precum și la viscere. Modul de diseminare nu este precis cunoscut. Cel mai probabil extinderea se face pe cale limfatică, producând prinderea celorlalte organe limfatice; dar și pe cale sanguină, diseminare poate mai tardivă, care produce metastaze viscerale. Se insistă mult în prezent asupra diseminării prin contiguitate: un organ visceral poate fi interesat în procesul malign prin contiguitate de la un ganglion învecinat. Acest mod de propagare ar avea un prognostic mai favorabil decât diseminarea sanguină, permițând o intervenție terapeutică tumoricidă. Exemplul tipic îl constituie afectarea parenchimului respirator de la un ganglion hilar, caz în care radioterapia poate acționa eficient.

Localizările bolii Hodgkin în grupele ganglionare interne se situează atât la nivelul ganglionilor mediastinali, cât și la nivelul ganglionilor abdominali: mezenterici, periaortici, iliaci, cei din hilurile hepatic și splenic. Adenopatiile interne pot să nu aibă nici un răspuns clinic și să fie puse în evidență numai prin examene radiologice (radiografii pulmonare, limfografii) sau pot da semne de compresiune atunci când volumul lor este mult crescut: compresiune mediastinală; icter mecanic, compresiune portală; pe vena cavă, sindrom de ocluzie intestinală etc.

Un loc deosebit în evoluția bolii Hodgkin îl ocupă splina. Ea se încadrează în organele limfatice și este deseori interesată în procesul malign. Afectarea ei este însă îndeaproape urmată de diseminarea hepatică a procesului patologic.

Boala Hodgkin, în evoluția ei, interesează și alte organe decât cele limfatice. La nivelul plămînilor se pot întâlni infiltrații unice sau multiple. Sistemul osteoperiostal este afectat relativ frecvent. Examenale anatomo-patologice arată la necropsii o frecvență a leziunilor osoase de 50% din cazuri, iar examenale radiologice și clinice indică procente ce variază între 1,4 și 47,3. Determinările osoase pot îmbrăca aspecte distructive sau de condensare. Leziunile litice ale corpiilor vertebrali pot duce la tasări, cu fenomene de compresiune a măduvei spinării. Localizările osoase se pot produce la orice nivel, avînd totuși o predilecție pentru oasele late (bazin, vertebre, stern, coaste).

Una dintre cele mai grave determinări ale bolii Hodgkin este cea hepatică. De obicei ireversibilă, răspunde foarte greu la tratamentele efectuate și scurtează mult evoluția afecțiunii. Se manifestă prin hepatomegalie, uneori dureroasă, cu sau fără icter. Desigur că există și localizări hepatice fără creșterea de volum a organului. Unul dintre semnele fidele și precoce de interesare hepatică îl constituie creșterea fosfatazelor alcaline serice.

Procesul hodgekinian mai poate interesa de asemenea tractul gastrointestinal, sistemul nervos central, rinichiul, măduva hematopoietică etc.

În afara acestor semne de localizare, boala Hodgkin mai poate prezenta o serie de simptome generale:

Febra reprezintă un simptom întâlnit frecvent și de mare importanță diagnostică. Ea poate apărea în orice moment al evoluției și îmbrăca forme diferite. Cea mai cunoscută este febra

de tip undulant — Pell-Ebstein, dar se pot întâlni febre de tip recurent, continuu sau invers. Frecvent bolnavii prezintă numai stări subfebrile vespérale, greu de diagnosticat și care sînt tratate mult timp ca infecții tuberculoase.

Pierdere ponderală fără motiv aparent, cînd depășește 10% din greutatea normală a bolnavului, are importanță în evoluție și prognostic. Uneori această pierdere ponderală este foarte importantă, ducînd la cachexie. Ea dispăre la tratamentele specifice ale bolii. În cazurile avansate, starea de denutriție se accentuează și din cauza tratamentelor cu citostatice, care produc tulburări digestive importante.

Transpirația. Bolnavul cu boală Hodgkin acuză transpirații profuze, generalizate sau localizate mai ales în jumătatea superioară a corpului. Aceste transpirații sînt mai accentuate noaptea.

Pruritul cutanat este un simptom care apare la aproximativ 20% dintre bolnavi. Uneori el nu este însoțit de adenopatie evidentă, așa încît bolnavul este tratat timp îndelungat pentru diferite afecțiuni dermatologice. Pruritul din boala Hodgkin este rezistent la tratamentele banale, conduce la leziuni de grataj, hiperkeratoză, infecții cutanate secundare. Acest prurit se exacerbează mult noaptea, producînd insomnii rebele, cu epuizare fizică și psihică.

Experiența clinică și terapeutică a arătat că boala Hodgkin are o evoluție cu atît mai severă și răspunde cu atît mai greu la tratament, cu cît leziunile sînt mai răspîndite și se asociază cu o simptomatologie generală. Pentru o cît mai bună evaluare a bolii și o indicație de tratament cît mai corectă, s-a făcut o clasificare a evoluției în 4 stadii (Rye, 1966 — modificată la Ann Arbor, 1971).

Stadiul I — Interesarea unei singure grupe ganglionare (I) sau a unui singur organ extralimfatic (I_E).

Stadiul II — Interesarea a două sau mai multe grupe ganglionare de aceeași parte a diafragmului (II) sau interesarea localizată a unui organ sau regiuni extralimfatic, cu prinderea uneia sau a mai multor grupe ganglionare de aceeași parte a diafragmului (II_E).

Stadiul III — Interesarea grupelor ganglionare de amîndouă părțile diafragmului, inclusiv afectarea splinei.

Stadiul IV — Interesarea difuză a unuia sau a mai multor organe extralimfatic, cu sau fără prindere ganglionară.

Toate aceste stadii se împart în două categorii — A și B: forma A cuprinde cazurile fără fenomene generale, grupa B pe cele cu fenomene generale (febră, pierdere ponderală care depășește 10% din greutatea bolnavului sau transpirații profuze). Deci, dacă un bolnav prezintă adenopatie laterocervicală și mediastinală, fără febră, cu o stare de nutriție bună, este vorba de o boală Hodgkin în stadiul II A; dacă are adenopatie cervicală, mediastinală, iliacă, cu mediastin prins, splenomegalie și stare febrilă, bolnavul este în stadiul III B.

Examine de laborator. În boala Hodgkin, examenele obișnuite de laborator nu dau indicații patognomonice de boală, ci numai date generale informative.

Examenul sîngelui periferic. Hematiile pot fi normale sau poate exista o anemie normocromă. Rareori se întâlnește o anemie hemolitică autoimună. Durata de viață a hematiilor este mai mică față de normal.

Numărul de leucocite, de obicei normal, poate prezenta variații mari — leucocitoză de 10—15 000/mm³ sau leucopenie. În fazele avansate ale bolii (stadiile III și IV), bolnavii

au de regulă o scădere a numărului absolut de limfocite periferice (sub 1 500/mm³). În formulă se întâlnește frecvent creșterea proporției de monocite. Eozinofilia apare în aproximativ 20% din cazuri, fiind reprezentată de procente între 6 și 20. S-au citat cazuri cu 90% eozinofile periferice.

Numărul de trombocite, de obicei normal, are uneori tendință la creștere. Am întâlnit cazuri cu 800 000 trombocite/mm³.

Examenul măduvei osoase nu prezintă modificări caracteristice. La biopsia osoasă se pot găsi însă leziuni nodulare hodgkiniene, indicând o determinare medulară.

Viteza de sedimentare a hematiilor este crescută în fazele evolutive ale bolii și normală în remisiunile complete. Acest examen este un indicator prețios în urmărirea bolnavilor.

Fibrinogenul plasmatic evoluează paralel cu V.S.H., fiind crescut peste 400 mg/100 ml ser în formele evolutive.

Proteinograma nu prezintă modificări caracteristice: uneori se constată o creștere a α_2 -globulinelor.

Creșterea fosfatazelor alcaline serice poate indica o determinare hepatică.

În tehnica investigării complete a unui bolnav cu boală Hodgkin intră, în mod obligatoriu, și determinarea stării imunologice prin efectuarea: intradermoreacțiilor la tuberculină (PPD), antigene fungice, testul de transformare blastică a limfocitelor la fitohemaglutinină, testul de migrare a macrofagelor.

Examenale radiologice dau indicații prețioase, mai ales pentru stadializarea bolii.

Radiografiile pulmonare, cu tomografi, pun în evidență determinările mediastinale și pe cele din parenchimul respirator. Ganglionii traheobronșici și cei hilari, măriți de volum,

dau o imagine policiclică, uni- sau bilaterală.

Radiografiile osoase, precum și examenul baritat al tractului gastrointestinal pun în evidență eventualele localizări la aceste niveluri.

Linfografia — examen intrat de curând în cercetarea de rutină a unui bolnav cu boală Hodgkin — constă în injectarea unei substanțe de contrast ultrafluide în vasele limfatice de pe fața dorsală a labei piciorului, cu opacifierea consecutivă a ganglionilor inghinali, iliaci și paraoartici. Metoda este valoroasă pentru punerea în evidență a leziunilor la aceste niveluri. Ganglionii afectați sînt măriți de volum și se opacifiază neuniform, cu aspecte lacunare sau granitate. Se pot constata de asemenea șunturi între vasele limfatice și vene, precum și modificări de calibru ale limfaticelor. Trebuie reținut însă că aspectul limfografiei nu este patognomonic, deci nu are valoare de diagnostic, fiind util numai pentru stadializarea bolii.

Examenale scintigrafice sînt din ce în ce mai mult utilizate pentru evidențierea determinărilor hepatice, splenice și osoase. Pentru scintigrama hepatică se întrebuintează: ¹³¹I, rose bengal, ¹⁹⁸Aur coloidal, ⁹⁹Tc^m (Technetium, sulfură coloidală). Defectele nodulare de umplere indică determinări de boală Hodgkin la acest nivel.

Scintigrama splenică, efectuată cu hematii proprii alterate și marcarea cu ⁹⁹Tc^m, dă indicații prețioase asupra volumului acestui organ, precum și asupra eventualelor determinări, manifestate prin defecte nodulare de opacifiere.

În practica scintigramelor tumorale s-au introdus recent radionucleotizii, care se fixează specific la nivelul tumorii. Cercetările efectuate cu galium radioactiv (⁶⁷Ga) s-au dovedit utile pentru evidențierea determinărilor extraganglionare.

O metodă întrebuințată în ultimul timp în decelarea creșterilor tumorale este *ecotomografia*, dar pînă în prezent toate aceste metode nu pot înlocui limfografia.

Splenectomia. În ultimii ani, pentru o stadializare cît mai corectă a bolnavilor cu boală Hodgkin, se recurge la laparotomie cu splenectomie, biopsii din ganglionii abdominali și biopsie hepatică. Examenele histologice dau indicații precise asupra extinderii procesului patologic.

Diagnostic pozitiv. Diagnosticul de boală Hodgkin se stabilește numai pe *examenul biopsic*. În cazul unei adenopatii periferice se alege un ganglion mare, ușor de abordat. Este bine ca să nu se scoată un singur ganglion, ci un grup întreg. Pe cît este cu putință, este bine să se evite scoaterea ganglionilor inghinali, care prezintă frecvent leziuni inflamatorii nespecifice. În cazul unui rezultat biopsic incert, trebuie repetată biopsia. În cazurile fără adenopatie periferică, dar cu splenomegalie, se face laparotomie exploratoare cu splenectomie; în cazurile cu adenopatie mediastinală, se recurge la toracotomie.

În cazul unei adenopatii unice sau multiple, cu febră ondulantă, prurit, limfopenie, diagnosticul clinic se îndreaptă către o boală Hodgkin.

Diagnosticul diferențial se face, în primul rînd, cu toate reacțiile inflamatorii ganglionare, locale sau generale: limfadenite acute sau subacute, tuberculoză, sifilis, mononucleoză infecțioasă. De asemenea trebuie luate în discuție unele boli sistemice care interesează ganglionii limfatici: sarcoidul Besnier-Boeck-Schaumann, lupusul eritematos diseminat.

Diagnosticul diferențial cel mai frecvent se face însă cu alte limfoame maligne — limfosarcomul, reticulosarcomul —, precum și cu metastazele de cancere epiteliale. Rezolvarea o dă numai examenul morfologic. În practi-

ca curentă se întîlnesc destul de frecvent cazuri de tuberculoză hepato-splenică, cu hepato- și splenomegalie, adenopatie mediastinală, stare febrilă, uneori limfopenie. Toate aceste semne clinice pledează pentru o boală Hodgkin. Laparotomia cu splenectomie pune diagnosticul de tuberculoză — boală ce răspunde bine la tratamentul tuberculostatic.

Complicații. Un prim grup de complicații sînt legate de localizările bolii. Hipertrofiile mari ganglionare pot da sindroame de compresiune: mediastinală, cu edem „în pelerină“, icter mecanic, edeme limfatice, ocluzie intestinală.

Tulburările de imunitate caracteristice bolii Hodgkin, exacerbate și de tratamentele citostatice aplicate, au drept urmare apariția unor complicații infecțioase. Asocierea tuberculoză-Hodgkin este mai rară în prezent, datorită tratamentelor tuberculostatice. Pe prim-plan stau infecțiile virale (zona zoster) și cele fungice. S-au citat infecții cu *Candida albicans*, aspergiloză, toruloză, histoplasmoză, toxoplasmoză, meningită cu *Criptococcus*, coccidioidomicoză.

Sindromul nefrotic este o altă complicație a bolii Hodgkin, putînd fi produs fie de o amiloidoză secundară, fie prin compresiunea venei renale de către o adenopatie abdominală.

S-au descris asocieri între boala Hodgkin și alte boli maligne — leucemie acută, mielom —, dar nu există încă o evidență corectă care să arate că incidența altor neoplazii este mai mare la bolnavii cu boală Hodgkin comparativ cu populația generală.

Evoluția bolii Hodgkin este destul de neprevizibilă. Sînt forme care răspund bine la tratament, cu remisiuni îndelungate și cu durată de viață prelungită, iar altele care sînt rezistente la toate tratamentele aplicate. În prezent boala Hodgkin este încă o afecțiune gravă, ducînd la exitus în cîțiva ani.

Boala Hodgkin și sarcina. Boala Hodgkin în sine nu pare a modifica fertilitatea femeilor. Nu se știe precis dacă sarcina agravează evoluția bolii și nici dacă afectează fătul. Sînt citate în literatură două cazuri de boală Hodgkin apărute la copii născuți de mame care sufereau de această boală. Tratamentele citostatice și iradiante, efectuate în special în primul trimestru al sarcinii, au influențe nefavorabile asupra fătului, predispunînd la malformații congenitale.

Prognosticul bolii Hodgkin este legat de stadiul clinic în momentul diagnosticului. Cu cît diagnosticul și tratamentul se fac într-un stadiu mai timpuriu, cu atît durata de supraviețuire este mai mare. Astfel, bolnavii diagnosticați și tratați în stadiul de boală I și II au în 82% din cazuri o supraviețuire de peste 5 ani, în stadiul II A — 71,8 %, în stadiul III B — 52,5 %, iar în stadiul IV — sub 30 %. În stadiile localizate, tratamentul aplicat corect poate conduce la remisiuni complete de lungă durată, care pot echivala cu vindecări. Prezența simptomelor generale agravează prognosticul. Dintre formele histologice, predominanța limfocitară și scleroza nodulară au un prognostic mai bun decît celularitatea mixtă și depleția limfocitară. În ceea ce privește vîrsta, boala evoluează mai puțin favorabil la copii și la bătrîni.

LIMFOSARCOMUL

Limfosarcomul este o boală malignă a organelor limfoide, caracterizată prin proliferarea monomorfă, cu caracter invadant, a celulelor din seria limfoidă.

Limfosarcomul a fost izolat de celelalte afecțiuni ganglionare încă din 1854 de către Virchow, iar în 1893, Kundrat descrie forma generalizată a bolii. Un progres deosebit în cunoaș-

terea bolilor limfoproliferative a fost făcut odată cu descrierea și studierea limfomului Burkitt.

Etiopatogenie. Limfosarcomul este răspîndit pe toată suprafața globului și nu pare a predomina la o anumită rasă. Frecvența sa este mai mică decît cea a bolii Hodgkin, reprezentînd aproximativ 29—38% din totalul limfoamelor. Boala este prezentă la toate grupele de vîrstă, dar este mai frecventă după 40 de ani și predomină la bărbați.

În anumite zone din Africa Centrală, Noua Guinee etc., se constată o frecvență crescută a unui anumit tip de limfom, așa-numita tumoră Burkitt. În acele regiuni, ea reprezintă 50% din cancerele copiilor. Incidența maximă este între vîrstele de 2 și 14 ani și nu pare a fi dependentă de rasă sau sex. Răspîndirea bolii este legată de anumite condiții de temperatură, umiditate și altitudine. Zonele de maximă frecvență se suprapun celor de malarie holoendemică. Toate aceste condiții indică posibilitatea unui agent etiologic viral și a unui agent transmitător, poate o insectă. Dealtfel în culturile de celule de tumoră Burkitt s-a pus în evidență un virus, cunoscut sub numele de virus Epstein-Barr. Acest virus s-a dovedit a fi agentul etiologic al mononucleozei infecțioase și pare a avea rol în producerea sau dezvoltarea unor neoplasme ca tumoră Burkitt, cancer rinofaringian.

Anatomie patologică. Limfosarcomul poate interesa toate organele limfoide: ganglioni periferici și centrali, splină, timus, amigdale, inelul Waldeyer, formațiunile limfatice din pereții intestinali, piele sau mucoase. La examenul macroscopic, ganglionii limfatici sînt măriți de volum, cu tendință la aglutinare și invadare a țesuturilor înconjurătoare. Pe secțiune, ganglionii au un aspect slăninós, uneori cu zone de necroză, iar organele

parenchimatoase interesate au de asemenea noduli albicioși, de diferite dimensiuni.

Examenul morfologic al secțiunii histologice arată o proliferare de celule limfoide, cu grade de diferențiere ce diferă de la caz la caz. Uneori, aceste celule au aspect de limfoblaști: nucleu mare, rotund, cu cromatina fină, pulverulentă și nucleol evident. Citoplasma este săracă și ușor bazofilă — este așa-numitul limfosarcom limfoblastic sau limfom limfocitar cu celule slab diferențiate. Alteori, infiltrația este alcătuită din celule limfocitare mici, cu nucleu tahicromatic, nucleoli mici, greu vizibili, și citoplasma foarte săracă — este limfosarcomul limfocitar sau limfomul limfocitar cu celule bine diferențiate. Acesta este greu de diferențiat din punct de vedere morfologic de leucemia limfatică cronică, dar în limfosarcom infiltrația la nivelul măduvei osoase este mai mică și nu prezintă descărcare limfatică în sângele periferic. De asemenea, în leziunea de limfosarcom se găsesc numeroase mitoze, dintre care unele atipice.

După criteriile lui Rappaport se disting două forme de limfosarcom — difuz și nodular —, fiecare la rândul lui putând fi alcătuit din celule slab diferențiate sau bine diferențiate.

În forma difuză celulele limfoide invadează tot ganglionul, structura normală a acestuia fiind înlocuită cu o masă monomorfă de celule tumorale. Pentru același caz există același grad de diferențiere celulară, în toate organele afectate.

Formele nodulare se caracterizează, din punct de vedere microscopic, prin prezența unor folicoli mari, diseminați atât în corticala, cât și în medulara ganglionului. În cadrul acestor forme poate fi inclus și limfomul gigantofolicular (boala Brill-Symmers). În această formă folicii sunt alcătuiți dintr-un centru clar cu celule

mari și citoplasmă puțină, omogenă, uneori cu prelungiri. Nucleul acestor celule este mare, neregulat, cu 1—2 nucleoli. Aceste celule nu sînt monomorfe, prezentînd variații de volum și formă. Mitozele sînt frecvente. În jurul foliculelor se găsește o coroană îngustă de limfocite normale. În evoluție, centrii proliferativi au tendință să se unească între ei, realizînd o proliferare difuză.

În cadrul proliferărilor limfosarcomatoase s-au făcut cercetări asupra originii celulelor transformate neoplazice. S-a demonstrat că limfosarcoamele sînt produse fie prin proliferarea limfocitelor B, fie a celor T. Marea majoritate a proliferărilor nodulare au la origine limfocite B, punctul de plecare fiind celulele din centrii germinativi ai foliculelor limfatici.

Lennert, bazîndu-se pe cercetări efectuate la microscopul electronic, a demonstrat că unele proliferări limfoide sînt alcătuite din celule cu un aparat ergastoplasmic bine dezvoltat, cu capacitate de sinteză de proteine, fiind deci vorba de o proliferare a imunoblaștilor. Aceste forme au fost denumite imunoblastoame sau imunoblastosarcoame.

Simptomatologie și forme clinice. Simptomatologia limfosarcomului nu are caracteristici deosebite. Simptomele de localizare sînt aceleași ca cele din boala Hodgkin. După cei mai mulți autori debutul este unicentric, dar evoluția este rapidă către prinderea mai multor regiuni anatomice. Se pot deosebi forme localizate — ganglionare periferice, mediastinale, amigdalene, rinofaringiene, gastrointestinale —, precum și forme generalizate — limfosarcomatoza Kundrat. Forma generalizată, rară la debut, reprezintă de obicei faza finală a formelor localizate. Bolnavul are o stare generală foarte alterată, febră, anemie marcată. Infiltrația sarcomatoasă a diferitelor organe determină tulburări în funcți-

onalitatea lor — insuficiență hepatică, renală etc.

O formă mai deosebită de boală o reprezintă tumoarea Burkitt, care are localizări speciale. Maxilarele sînt electiv și inițial interesate la 50% dintre bolnavi. Poate fi afectat atît maxilarul superior, cît și cel inferior. 20% din cazuri au tumori abdominale, la fete fiind interesate în special ovarele. Sînt afectați de asemenea rinichii, tiroida, parotida, oasele lungi și ganglionii retroperitoneali. Adenopatia periferică este rară. Boala este în general pluricentrică, cu mai multe focare lezionale în același organ sau cu prinderea simultană a mai multor regiuni sau organe.

Examine de laborator. *Examenul sîngelui periferic* nu este caracteristic. În formele avansate poate exista o anemie hipocromă. Numărul leucocitelor variază în jurul cifrelor normale, fără modificări de formulă. În limfosarcom, spre deosebire de leucemia limfatică cronică, limfocitele din sîngele periferic reacționează la fitohemaglutinină. În formele cu descărcare periferică — așa-numitele leucosarcomatoze —, numărul leucocitelor crește mult, predominînd celulele mononucleate cu caracter limfoid sau limfoblastii atipici, asemănători celor din ganglioni.

Examenul măduvei osoase poate arăta un țesut hematopoietic normal, dar poate prezenta o infiltrație masivă limfosarcomatoasă.

Studiul citogenetic al celulelor din ganglionii limfatici poate arăta prezența unei anomalii cromozomiale numerice (între 47 și 90 de cromozomi), uneori cu translocări, cromozomi *marker*. Aceste aspecte nu au însă un caracter constant.

Proteinele serice pot avea aspecte normale, dar pot prezenta și modificări, în sensul unei creșteri monoclonale de imunoglobulină, mai frecvent IgM.

Diagnosticul pozitiv se stabilește pe baza examenului biopsic al ganglionilor limfatici sau al formațiilor tumorale. Pentru determinările splenice se recurge la laparotomie cu splenectomie, aspectul histologic fiind cel care precizează diagnosticul.

Diagnosticul diferențial se face cu boala Hodgkin, leucemia limfatică cronică aleucemică, reticulosarcomul, neoplasmele metastazate.

Pentru diagnosticul de boală Hodgkin pledează existența unei febre ondulante, pruritului cutanat, eozinofilia sanguină. Examenul histologic este cel care rezolvă problema diagnosticului.

Diferențierea de leucemia limfatică cronică aleucemică este dificilă și din punct de vedere morfologic. Invazia capsulei ganglionare, numărul mai mare de mitoze și de atipii celulare pledează pentru limfosarcom.

Diferențierea de reticulosarcom se face numai prin examen morfologic.

Complicațiile multiple ale acestei afecțiuni sînt legate de localizările diferite ale formațiilor tumorale, care pot da compresii. Astfel pot apărea tulburări nervoase de compresie, icter mecanic, sindrom de compresie mediastinală, stenoză sau subocluzii intestinale.

Se pot întîlni, de asemenea, complicații infecțioase, favorizate și de tratamentul citostatic aplicat.

Anemia hemolitică autoimună este o complicație rară, dar se poate întîlni.

Evoluție și prognostic. Evoluția bolii este în general rapidă, mai ales în formele generalizate. În formele localizate se pot obține remisiuni postterapeutice, mai mult sau mai puțin îndelungate, dar evoluția este progresivă cu sfîrșit letal. Durata medie de supraviețuire este de 15—20 de luni în formele cu celule slab diferențiate; în formele limfocitare bine diferențiate,

prognosticul este mai bun, cu supraviețuiri sub tratament care pot depăși 10 ani. De asemenea, formele nodulare se bucură de o supraviețuire mai îndelungată.

RETICULOSARCOMUL

Reticulosarcomul este o proliferare neoplazică, localizată sau pluricentrică, a celulelor reticulohistiocitare, cu evoluție rapidă și gravă.

Boala a fost definită în ultimii 40 de ani, printre primele descrieri și clasificări numărându-se și cele ale lui Oberling și Răileanu.

Etiopatogenie. Boala este ubicuitară și interesează predominant sexul masculin, în raport de 4,6/1 față de sexul feminin. Frecvența reticulosarcomului în cadrul limfoamelor variază, după statistici și regiuni, între 6,2 și 53,2%. În Japonia reticulosarcomul este mult mai frecvent decât în alte regiuni ale globului. Boala este mai des întâlnită în decadele a 5-a și a 6-a de viață. Ca și limfosarcomul, reticulosarcomul este considerat ca o neoplazie adevărată a sistemului celular reticulohistiocitar.

Etiologia lui, ca și a tuturor proliferațiilor maligne, nu este cunoscută încă.

În ultimii ani s-au efectuat cercetări asupra capacității de proliferare a acestor tumori. În general această capacitate variază de la bolnav la bolnav, dar este mai mare față de celelalte neoplazii limfoide. Astfel timpul de dublare tumorală în reticulosarcom este mai mic de 10 zile, pe când în celelalte limfoame este de 28 de zile (Peckham și Gordon-Steel, 1972).

Anatomie patologică. În reticulosarcom procesul patologic interesează cu predominanță ganglionii limfatici, formațiunile limfoide din inelul Waldeyer, dar poate cuprinde tot sistemul reticulolimfoid: splină, ficat, măduvă

osoasă, precum și organe extralimfatice.

Ganglionul interesat este mărit de volum, cu leziuni de periadenită, iar pe secțiune are un aspect slănos, uneori cu zone necrotice sau hemoragice.

Examenul microscopic arată o înlocuire a arhitectonicii ganglionare normale printr-o proliferare monomorfă de celule reticulare sau histiocitare, potrivit nomenclaturii americane. Aspectele celulare variază de la caz la caz. Celulele au diametre între 15 și 35 μ . Nucleul este situat central și are formă rotundă sau ovalară. Cromatina nucleară poate prezenta și ea aspecte diferite: fin granulară sau vacuolară, fără condensări grosolane. Nucleul este de obicei mare, cu aspect de incluzie nucleară. Citoplasma este bine reprezentată, acidofilă, fin granulară, și poate prezenta imagini de fagocitoză. Uneori, limitele celulare sînt imprecise. Se pot întîlni proliferații celulare cu caracter sincițial, plurinucleare.

Impregnația argentică arată, în unele forme, o hiperproducție de fibre de reticulină, dispuse anarhic în jurul celulelor reticulare. Aceste fibre apar în cazurile de proliferare a celulelor mai bine diferențiate.

Reticulosarcomul osos se prezintă ca o tumoare ce interesează mai frecvent diafiza, avînd o localizare preferențială pe oasele lungi. Macroscopic, se prezintă ca o tumoare de culoare cenușiu-roșiatică, cu punct de plecare medular. Reacția periostală este relativ mică, producîndu-se o hiperostoza simplă. Din punct de vedere microscopic, se deosebesc: (a) o formă nediferențiată, alcătuită din celule sincițiale cu aspect embrionar (sarcomul Ewing) și (b) o formă diferențiată.

În ultimii ani, folosindu-se metode pentru detectarea receptorilor celulari pentru imunoglobuline, s-a demonstrat că unele dintre tumorile

considerate drept reticulosarcoame sînt de fapt proliferări de limfocite B, încadrîndu-se în limfoamele limfocitare slab diferențiate.

Simptomatologie și forme clinice. Simptomatologia reticulosarcomului nu prezintă aspecte caracteristice, care să o deosebească de celelalte limfoame. Adenopatiile sînt în general mai dure și mai aderente la planurile superficiale și profunde, generalizarea este mai rapidă, dar aceste semne sînt relative, diagnosticul pozitiv stabilindu-se numai pe examenul biopsic al organului lezat.

Atît pentru limfosarcom, cît și pentru reticulosarcom se aplică stadializarea fazelor evolutive ale bolii Hodgkin. În practică s-a văzut însă că stadiile I și II sînt de foarte scurtă durată, dacă ele există, generalizarea survenind după 2—3 luni de evoluție clinică.

De un interes mai deosebit sînt unele forme clinice mai particulare.

Forma amigdaliană sau rinofaringiană, destul de frecventă, debutează ca o amigdalită acută, cu tumefacția marcată a uneia sau ambelor amigdale. La acest nivel apar necroze și ulceratii care reprezintă indici de diagnostic.

Forma splenică are debut lent, insidios, și se manifestă prin splenomegalie, uneori gigantă, cu sau fără fenomene de hipersplenism. Splina are o duritate deosebită și poate fi dureroasă. Uneori, intervenția chirurgicală poate aduce remisiuni de lungă durată.

Localizările pe tractul digestiv (stomac, intestin) sînt greu de deosebit de alte neoplasme la acest nivel.

Reticulosarcomatoza, considerată de unii autori ca formă plurifocală, are o evoluție deosebit de gravă, cu interesarea întregului sistem limfatic și hematopoietic. Bolnavul are o stare generală alterată, este fe-

bril, anemic și intoxicat. La examenul obiectiv se găsesc o adenopatie generalizată, spleno- și hepatomegalie. În măduva osoasă și în sângele periferic se găsesc numeroase celule histiocitare, uneori descărcarea periferică îmbrăcînd un aspect leucemic. În aceste forme se pot întîlni deseori determinări cutanate.

Reticulosarcomul osos (care include și sarcomul Ewing) are un debut insidios, considerat de mulți bolnavi ca o consecință a unui traumatism local. Se manifestă cu dureri locale — la început slabe și intermitente, apoi intense și continue. Treptat apare tumefacție osoasă, cu tegumentele supraiacente hiperemiate și venectazii locale. Bolnavul poate prezenta o stare generală alterată și febră cu caracter neregulat. În fazele avansate ale bolii, țesutul tumoral infiltrează părțile moi înconjurătoare, apărînd ulceratii ale epidermei supraiacent.

Examine de laborator. *Examenul sîngelui periferic* nu aduce date semnificative, în cele mai multe cazuri. Numărul hematiilor este în general scăzut, cu hipocromie. În cazurile cu invadare medulară, anemia poate lua un caracter grav. S-au semnalat cazuri de anemii hemolitice de tip autoimun, cu hematii mici, sferocitare și test Coombs pozitiv.

Numărul leucocitelor poate fi normal. Se întîlnesc însă și leucocitoze cu neutrofilie sau, în cazurile de invadare medulară masivă, leucopenii grave. În reticulosarcomatoze numărul leucocitelor poate crește la 10 000 — 15 000/mm³, cu prezența în formulă a celulelor monocitoide sau histiocitare. Elementele au caractere atipice: celule tinere cu 2 nuclei sau forme nucleare deosebite (nuclei polimorfi reniformi, plurisegmentați etc.). Citoplasma acestor celule este bogată, vacuolată, putînd conține granulații azurofile nespecifice. Aceste forme cu

descărcare celulară periferică fac legătura între reticulosarcom și leucemia acută cu celule nediferențiate.

Examenul măduvei osoase arată, în cele mai multe cazuri, un aspect de iritație nespecifică, cu creșterea numerică a celulelor reticulare și nediferențiate. Uneori, se pot întâlni însă celule reticulare neoplazice mari, cu nucleu atipic, cu cromatina pulverulentă.

Dintre celelalte examene de laborator, menționăm *viteza de sedimentare a hematiilor*, care este de cele mai multe ori crescută.

Proteinele sanguine pot fi modificate, în sensul prezenței unei hipergammaglobulinemii.

Examenul radiologic indică determinările mediastinale, la nivelul tractului digestiv, precum și localizările osoase. Reticulosarcomul osos, în faza incipientă, prezintă zone de rarefacții osoase, cu modificarea locală a structurii trabeculare. În fazele avansate apar lărgirea canalului medular și reacții periostale, care conferă osului un aspect fusiform. Neoformația osoasă periostală se prezintă sub formă de straturi suprapuse („în bulb de ceapă“).

Complicații. Un număr mare de complicații provin din diferitele localizări ale bolii: compresiuni pe nervi centrali sau periferici, manifestări nervoase prin invadarea sistemului nervos central, sindroame de compresiune mediastinală, stenoze intestinale prin compresiune extrinsecă sau infiltrații ale pereților intestinali, tulburări de ritm cardiac prin infiltrații miocardice etc. Localizările osoase dau o fragilitate locală mare, cu producerea unor fracturi patologice.

În fazele avansate ale bolii pot surveni complicații infecțioase localizate la nivelul zonelor de ulceratii sau generalizate sub formă de septicemii.

Diagnostic pozitiv și diferențial. Diagnosticul clinic este întotdeauna prezumtiv și se bazează pe dezvoltarea rapidă a adenopatiei, tendința tumorilor de a adera la planurile superficiale și profunde, precum și pe duritatea mare a ganglionilor hipertrofiați. Diagnosticul pozitiv însă se stabilește numai pe baza examenului biopsic.

Problemele de diagnostic diferențial sînt multiple. Se pot discuta toate procesele inflamatorii ganglionare, precum și adenopatiile metastatice. Mai dificil este diagnosticul diferențial cu boala Hodgkin și limfosarcomul. În acesta din urmă ganglionii sînt mai moi, nu aderă la diferitele țesuturi înconjurătoare, dar diferențierea se face numai prin examen morfologic.

Evoluție și prognostic. Evoluția bolii este în general rapidă și gravă. Starea generală a bolnavului se alterează repede, adenopatia se generalizează, apar determinări viscerale, dintre care cele hepatice și medulare au evoluția cea mai gravă.

De la precizarea diagnosticului, durata de supraviețuire variază între 16 și 20 de luni. În Institutul de medicină internă, durata medie de viață a cazurilor tratate a fost de 21 de luni.

Tratamentul limfoamelor maligne. În ultimii 25 de ani cercetările asupra apariției și dezvoltării procesului malign, pe de o parte, și cele asupra diferitelor mijloace de tratament, pe de altă parte, au dus la unele succese în tratamentul limfoamelor maligne.

Noțiunea de malignitate, incomplet clarificată, implică o serie de caractere care converg într-un rezultat final: ieșirea celulelor de sub controlul homeostatic al organismului, cu înmulțirea lor necontrolată. În declanșarea procesului malign, în afară de factorul (factorii) etiologic încă necunoscut, un mare rol îl joacă capacitatea imunologică a organismului, care, pînă la un anumit punct, poate să

distrugă și să elimine celulele deviate malign.

Din cele două mari componente interesate în procesul de malignitate — proliferarea celulară și reacția imunologică a organismului —, tratamentele actuale se adresează în primul rând celei dintîi. Se cunosc două căi principale prin care agenții antiproliferativi pot interfera înmulțirea celulei: (a) prin inhibarea enzimelor ce mediază sintezele esențiale pentru reproducere și (b) prin interferarea tiparelor întrebuintate de unele enzime pentru asamblarea complexelor de macromolecule.

În mare, acțiunea agenților antiproliferativi se repercutează în final asupra dublei helice a acidului dezoxiribonucleic (ADN) prin: ruperea lanțurilor de macromolecule (agenți iradianți, Mitomicină, Procarbazină?); crearea de punți între cele două spirale ale ADN (substanțe alchilante); denaturarea acizilor nucleici ca urmare a unei substituiri de baze (substanțe antimetabolice); formare de complexe (Actinomicina, Mitomicina) (Berenbaum). Dintre acești agenți, unii necesită neapărat un proces de sinteză a acizilor nucleici, deci fază de activitate mitotică. Alții însă acționează și asupra celulelor în stare de repaus, cum ar fi agenții alchilanți, agenți iradianți, poate Procarbazina. În tratamentul limfoamelor maligne se întrebuintează atît agenți iradianți, cît și substanțe citostatice.

Radioterapia (agenți iradianți). Radioterapia este cel mai vechi mijloc terapeutic aplicat în limfoamele maligne și a dus la rezultate excelente în tratamentul stadiilor I și II ale bolii Hodgkin. În ultimii ani, odată cu introducerea aparaturii cu megavoltaj (unități de teleterapie cu ^{60}Co , betatron), se poate face o terapie mult mai eficientă, ameliorînd mult prognosticul unor limfoame maligne. Kaplan stabilește ca

factori tehnici principali, care determină eficacitatea terapiei iradiante, următoarele: doza totală pe cîmp, mărimea, forma și numărul cîmpurilor iradiate și energia de iradiere.

a) *Doza de eradicare* (tumoricidă) pe cîmp este de 3 500 — 4 000 rad, aplicați în 3,5 — 5 săptămîni. Aplicarea unor doze mai mici crește posibilitatea recăderilor locale.

b) *Cîmpurile.* În general se recurge la iradierii cît mai largi, care să intereseze atît lanțul ganglionar hipertrofiat, cît și pe cele învecinate. Kaplan propune iradierea „în pelerină” (ganglionii cervicali, axilari bilaterali, mediastinali) pentru ganglionii supradiafragmatici, și „în Y răsturnat” (ganglionii paraaortici, iliaci, inghinali) pentru ganglionii subdiafragmatici. Aceste iradierii trebuie făcute de la distanță, pentru a cuprinde în același cîmp toată suprafața interesată, cu apărarea cu plăci de plumb a organelor vitale (plămîn, cord, ficat, rinichi, măduva spinării). Fragmentarea iradierii pe cîmpuri mici are drept rezultat aplicarea unor doze totale enorme, pe de o parte, iar pe de altă parte, crearea unor spații în care ganglionii patologici pot rămîne insuficient iradiați.

c) *Energia de iradiere.* Dubla necesitate — aceea a unor doze mari, paralel cu cîmpuri largi de iradiere — implică aparatură ce produce energie de iradiere de megavoltaj. Doze comparabile aplicate cu aparatură de ortovoltaj (200 kV) produc leziuni cutanate grave.

Rezultatele cele mai bune ale radiotherapiei sînt înregistrate în boala Hodgkin. Kaplan obține supraviețuiri de 5 ani în 85 — 90% din cazurile aflate în stadiile I și II. Extinzînd tratamentul iradiant și la stadiul III, aceste supraviețuiri sînt de 70% pentru forma A și de 40—50% pentru forma B. În limfo- și reticulosarcom rezultatele iradierii sînt mai slabe. Aplica-

rea unei iradiieri corporale totale a dus totuși la remisiuni de pînă la 2 ani.

Radioterapia — atît cea în ortovoltaj, cît și cea în megavoltaj — produce efecte toxice imediate ca: grețuri, vărsături, diaree. Inhibiția medulopoiezei, cu leuco- și/sau trombopenie, necesită controale hematologice atente și la intervale scurte de timp, pe tot parcursul radioterapiei.

În cadrul efectelor tardive, cea mai importantă este pneumonita de iradiere, care se poate instala după radioterapia „în pelerină”. Apare la 10% din cazuri, după 3 — 6 săptămîni de la încheierea tratamentului, și se ma-

nifestă cu tuse seacă, dispnee și uneori febră.

Chimioterapia (agenții citostatici). Limfoamele maligne reprezintă, pînă în prezent, grupul de boli maligne care beneficiază cel mai bine de tratamentul citostatic. Se întrebuintează 4 clase de medicamente, și anume: substanțe alchilante, alcaloizi de *Vinca rosea*, derivați de metilhidrazină și hormoni corticoizi. În tabelul S.H. X sînt prezentate aceste medicamente, modul de administrare și dozele întrebuintate, precum și efectele secundare mai frecvent întîlnite.

Tabelul S.H. X

Principalele medicamente citostatice întrebuintate în tratamentul bolii Hodgkin

Medicamentul	Mod de administrare	Doză/zi (mg)	Doză totală (mg)	Efecte secundare
1	2	3	4	5
Azotiperită	i.v.	10 la 5—7 zile	30—40	Grețuri, vărsături Vezicant cutanat Tromboflebite Toxicitate medulară
Ciclofosfamidă	i.v., <i>per os</i>	600 la 2—4 zile	7 000—10 000	Toxicitate medulară Cistită hemoragică Alopecie
Clorambucil	<i>per os</i>	6—8	Interval lung	Toxicitate medulară moderată Grețuri, vărsături
BCNU	i.v., <i>per os</i>	150—200/m ²	600—800	Greață, vărsături Toxicitate medulară Toxicitate hepatică Azotemie Fibroză pulmonară
CCNU	<i>per os</i>	100—150/m ²	500—600	La fel ca BCNU
Vincristină	i.v.	1,6/m ² la 7 zile	După toleranță	Neurotoxicitate cu parestezii periferice, ileus paraltic, atonie vezicală Toxicitate medulară Alopecie

1	2	3	4	5
Vinblastină	i.v.	6/m ² la 7 zile	Adminis-trare prelungită	Grețuri, vărsături Constipație Parestezii Leucopenie
Procarbazină	per os	150	6 000— 9 000	Grețuri, vărsături Toxicitate medulară Stări depresive Alopecie Erupții cutanate
Bleomicină	i.v., i.m.	10/m ² la 3 zile	180	Febră, erupții, leziuni cutanate Pigmentare cutanată Alopecie Ulceratii cutanate și vulvare Fibroză pulmonară
Adriamicină	i.v.	20/m ²	450/m ²	Toxicitate medulară Alopecie Ulceratii bucale Grețuri, vărsături Toxicitate cardiacă cu tulburări de ritm, iar tardiv — decompensare cardiacă ireversibilă

Substanțele alchilante. Azotiperita [metil-bis-(2 cloretil-amino)-clorhidrat], primul citostatic introdus în tratamentul uman, ocupă și azi un loc important. Se administrează numai intravenos. Este un produs foarte instabil și reacționează rapid cu materialele biologice. Medicamentul este în general greu suportat, producând grețuri și vărsături.

Ciclofosfamida [bis (2-cloretil) amino-1,3,2-oxazofosforidin, 2-oxid] (Endoxan, Cytosan) are proprietatea de a fi inactivă *in vitro*, activarea *in vivo* făcându-se la nivelul enzimelor microzomale hepatice. Se poate administra atât intravenos, cât și *per os*. Tratamentul de atac se începe cu aplicări intravenoase, urmate de administrări *per os*. Efecte secundare mai pregnante ale Ciclofosfamidei sînt alopecia, mai frecventă decît în cazul celorlalte citostatice, și cistita hemoragică.

Leukeranul (acid p-di-2-cloretil-amino-fenilbutiric) (Clorambucil, Cloramiphèn), derivat aromatic al azotiperitei, prezintă avantajul de a putea fi administrat *per os*. Este medicamentul cel mai întrebuintat pentru tratamentele de întreținere.

BCNU [1-3-bis (2-cloretil) 1-nitroz-uree] este un medicament intrat mai recent în practica medicală și dă remisiuni în aproximativ 50% din cazurile de boală Hodgkin rezistente la alte citostatice.

Alcaloizii de Vinca rosea sînt reprezentați de *Vincristină* (Oncovine) și *Vinblastină* (Velbe). Acționează ca antimitotice, rupînd fusul de diviziune a celulelor în mitoză. Modul de administrare este strict intravenos, iar ritmul săptămînal. În afara efectelor secundare obișnuite (inhibiție medulară), acești produși dau fenomene nervoase, observate mai frecvent după Vincristină. Ele se manifestă ca neuropatii ale sistemului nervos periferic și au-

· tonom. În general aceste tulburări sînt reversibile după întreruperea tratamentului.

Derivați de metilhidrazină. Procarbazina (Natulan) este un medicament, relativ nou, cu acțiune bună în special în boala Hodgkin. Modul lui de acțiune nu este bine cunoscut. S-a demonstrat că inhibă monoaminooxidaza și că interferează cu metabolismul piridoxinei. De asemenea, formează peroxizi ce alterează metabolismul ADN. Natulanul se administrează *per os*, producînd la începutul tratamentului greață și vărsături — fenomene ce se ameliorează prin continuarea tratamentului. Asocierea cu antiemetice și vit. B₆ ameliorează mult aceste forme secundare.

Derivații cortizonici (Hidrocortizon, Prednison, Prednisolon) sînt întrebuiți, în general, în formele avansate de boală. Reprezintă de asemenea medicația de elecție a pruritului din boala Hodgkin, precum și a hemocitopeniilor. Efectele secundare ale acestui tratament apar după administrări îndelungate și sînt reprezentate de: sindrom Cushing, diabet, ulcer gastric sau duodenal. De Vita propune pentru tratamentele îndelungate administrarea discontinuă (la 2 zile) a unor doze mai mari.

Medicația citostatică se aplică în mod electiv în stadiile generalizate de boală (III și IV). Se poate face tratament cu un singur medicament (monochimioterapie), în cure de atac, ajungîndu-se la dozele maxime prezentate în tabelul S.H. X. Pentru aceste cure de atac cele mai întrebuițate substanțe sînt: Azotiperita, Natulanul și Ciclofosfamida. Rezultatele obținute sînt relativ bune în boala Hodgkin (remisiuni în aproximativ 50% din cazuri, cu durata de 3—6 luni). În reticulo- și limfosarcom, monochimioterapia dă rezultate mai slabe (răspuns în 30—40% din cazuri, cu remisiuni de 2—3 luni).

În ultimii ani se încearcă o serie de asocieri de citostatice, așa-numita polichimioterapie. Pentru realizarea unei combinații active trebuie să se administreze substanțe cu acțiuni diferite (antimitotică, alchilantă, în asociere cu Prednison). Există în prezent numeroase formule, dintre care cităm pe cele mai utilizate în tratamentul limfoamelor maligne: MOPP (Azotiperită, Oncovine, Procarbazină, Prednison) sau COPP (Ciclofosamidă, Oncovine, Procarbazină, Prednison) — amîndouă inițiate de De Vita și colab. Acest tratament prezentat în tabelul S.H. XI se efectuează în cure de 2

Tabelul S.H. XI

Schema curei MOPP (după De Vita — Carbone)

Zile	1 (mg/m ²)	8 (mg/m ²)	14	28
<i>Drog + Mod de administrare</i>				
Vincristină i.v. sau	1,4	1,4		Fără tratament
Vinblastină i.v.	5	5		
Azotiperită i.v.	6	6		
Natulan <i>per os</i>	100			
Prednison <i>per os</i>	40			

săptămîni, cu 2 săptămîni pauză, timp de 6 luni. Aplicat în boala Hodgkin, dă rezultate bune în aproximativ 70% din cazuri, remisiunile avînd o durată medie de 42 de luni. În limfosarcom și reticulosarcom remisiunile sînt mai rare (50% din cazuri) și de durată mai scurtă (3,3 luni).

Tratamentele cu citostatice avînd un puternic caracter toxic, inhibant asupra măduvei hematopoietice, necesită un control riguros al hemogramei pe toată durata terapiei.

În ultimii ani se discută aplicarea terapiei imune în limfoamele maligne. S-a încercat administrarea unei

imunoterapii specifice — limfocite sensibilizate, seruri imune, sau nespecifice, vaccinări cu B.C.G. —, dar rezultatele sînt neconcludente.

Tratamentul complicațiilor. *Complicații hematologice.* Anemia, leucopenia, trombopenia se tratează cu perfuzii de sînge total sau cu concentrate de leucocite sau trombocite, după caz. Asocierea cu derivați cortizonici este folositoare.

În cazul complicațiilor autoimune, dintre care cea mai frecventă este

anemia hemolitică, tratamentul de elecție îl constituie Prednisonul.

Complicațiile infectioase se tratează cu antibiotice. Nu se recomandă antibioterapia preventivă, deoarece acești bolnavi, avînd o capacitate imunologică scăzută, sînt supuși ușor unor infecții micotice.

La pacienții supuși tratamentelor cu citostatice pot apărea complicații virale (herpes zoster) în tratamentul căruia s-au obținut rezultate multumitoare cu Lyzozym.

MIELOMUL MULTIPLU

(Sinonime: plasmocitom, boala Rustitzki-Kahler)

Mielomul multiplu este o boală caracterizată prin proliferarea tumorală și invazivă a plasmocitelor, proliferare ce are drept urmare leziuni distructive ale oaselor și tulburări marcate în metabolismul imunoglobulinelor.

Primul caz de boală a fost descris încă din 1848 de către McIntyre, Dalrymple și Bence-Jones. Rustitzki propune, în 1873, denumirea de mielom multiplu, iar Kahler completează descrierea tabloului clinic în 1889. Afecțiunea a fost bine definită însă numai după introducerea în practica medicală a electroforezei și imunoelectroforezei ce au permis studierea amănunțită a tulburărilor metabolismului proteic.

Etiopatogenie. Mielomul multiplu este răspândit în toate regiunile globului și nu pare a prezenta diferențe legate de rasă. Statisticile arată o incidență de 2,6 — 3 îmbolnăviri la 100 000 de indivizi pe an. Apare în general la persoane peste 40 de ani (80% din cazuri), unele statistici citind cazuri sporadice la oameni tineri și extrem de rar la copii. S-au descris câteva cazuri de mai multe îmbolnăviri în

aceeași familie. Boala este mai frecventă la bărbați decât la femei.

Etiologia afecțiunii nu este cunoscută. La unele rase de șoareci de laborator apar, în mod spontan, leucemii cu plasmocite — boală ce poate fi transmisă prin inoculări de material subcelular. Aceste date ar indica posibilitatea unei etiologii virale. Pe de altă parte, inocularea la șoarecii BALB/c de adjuvant Freund, substanțe plastice sau uleiuri minerale, produce tumori plasmocitare. Aceste experimente ridică problema transformării unei reacții hiperplazice de tip imunologic în proliferare tumorală cu caracter malign. Observațiile clinice ale lui Osserman susțin aceste date experimentale: el descrie la câțiva bolnavi cu infecții cronice, în principal ale căilor biliare, producerea unei discrazii plasmocitare, cu depunere de amiloid și proteinurie Bence-Jones.

Anatomie patologică. Modificările cele mai pregnante se întâlnesc la nivelul scheletului, în special la oasele craniului, vertebre, clavicule, stern, scapulă, oasele bazinului. Oasele lungi sînt mai puțin interesate.

Macroscopic, osul poate apărea indurcât sau tumefiat, uneori cu aspect

erodat. Pe secțiune, osul este moale și înlocuit cu țesut tumoral de culoare roșiatică. Distrugerea osului este produsă prin proliferarea neoplazică a plasmocitelor care înlocuiesc țesutul osos. Aceste plasmocite se prezintă sub formă de celule rotunde sau ovale, cu diametrul între 9 și 11 μ . Citoplasma, relativ bogată, este intens bazofilă și se colorează în roșu cu pironină. Nucleul, în general excentric, cu cromatina dispusă în grunji grosolani așezați uneori „în spiță de roată“, conține unul sau mai mulți nucleoli. Osteoclastele și osteoblastele nu sînt modificate.

În afară de oase, rinichiul poate prezenta leziuni importante. Tubii sînt dilatați, conținînd în lumen cilindri hialini, uneori stratificați și înconjurați de celule gigante, multinucleate. Epiteliul tubular, aplatizat, poate prezenta semne de degenerescență hialină. La nivelul glomerulilor, în fazele avansate ale bolii, se constată edem, hialinoză sau scleroză. Tot la acest nivel se pot găsi, uneori, depuneri de substanțe paraamiloidice ce duc la omogenizarea întregului glomerul. Acest ansamblu de leziuni constituie așa-numitul „rinichi mielomatos“. Infiltrații plasmocitare difuze sau sub formă de noduli tumorali se pot întîlni în toate organele: rinichi, ficat, ganglioni limfatici, splină.

Fiziopatologie. Tabloul mielomului multiplu este determinat, pe de o parte, de proliferarea tumorală a celulelor plasmocitare — denumite de unii autori celule mielomatoase —, iar pe de altă parte de secreția de imunoglobuline de către aceste celule. Celulele mielomatoase au capacitatea de a sintetiza și secreta imunoglobuline complete și/sau lanțuri ușoare (L), deosebit de omogene, fapt ce a permis susținerea ipotezei proliferării tumorale plecate de la o singură celulă malignizată. Din această cauză mielomul intră în categoria gamma-

patiilor monoclonale. Plecînd de la sinteza acestor proteine, prin cercetări *in vivo* și *in vitro*, s-a putut calcula masa tumorală. Această masă în momentul diagnosticului variază între $0,20 \times 10^{12}$ (aproximativ 200 g) și 1×10^{12} (aproximativ 1 kg) celule. Plecînd de la premisa că timpul de dublare a celulelor mielomatoase este constant pe toată evoluția bolii și că punctul de plecare este multiplicarea unei singure celule, s-a calculat că afecțiunea începe cu 15—20 de ani înainte de debutul clinic. În prezent deci diagnosticul unui mielom multiplu este tardiv și este imposibil de a putea fi decelat în fazele incipiente.

Creșterea tumorală a celulelor mielomatoase are drept urmare distrugerea țesutului osos normal, cu producere de lize localizate sau difuze, fracturi osoase, tasări vertebrale, etc. Extinderea masei tumorale în măduva osoasă duce la înlocuirea populației normale hematopoietice cu instalarea anemiei, leuco- și/sau trombopeniei. Formarea de tumori extraosoase poate produce fenomene de compresiune pe organele înconjurătoare.

Secretarea de imunoglobuline mielomatoase în sângele circulant are drept urmare producerea unei hiperproteinemii. Aceste imunoglobuline au o serie de proprietăți biologice, care generează numeroase simptome clinice și biologice. Astfel, moleculele de imunoglobulină au tendința de a agrega între ele, dînd naștere sindromului de hiperviscozitate. Agregarea cu factorii serici de coagulare (fibrinogen, protrombină, factor V și factor VII) are drept urmare perturbarea coagulării, cu apariția de fenomene hemoragipare. Imunoglobulina mielomatoasă are de asemenea tendința de a adera la suprafața elementelor figurate sanguine: cu hematiile, producînd imaginea de hematii „în fișicuri“; cu leucocitele, cărora le scade capacitatea de

fagocitare; cu trombocitele, cărora le scade capacitatea funcțională, ducând la apariția fenomenelor hemoragice. La exacerbarea manifestărilor hemoragice mai contribuie și depunerea imunoglobulinelor în pereții capilari, mărindu-le permeabilitatea. Proteinele mielomatoase și în special proteinele Bence-Jones se acumulează în tubii renali, contribuind la instalarea insuficienței renale.

În mielom se întâlnesc adeseori în țesuturi depuneri de substanțe amiloide sau paraamiloide. Formarea lor nu este bine explicată: se crede că ar fi consecința trecerii moleculelor de imunoglobuline în diferite țesuturi, unde se leagă de grupe polizaharidice, formând complexe insolubile. Rareori aceste depuneri pot lua aspecte tumorale.

Simptomatologie. Simptomele cele mai pregnante ale bolii sînt: durerea, tumorile osoase cu deformări, fracturile patologice, sindroamele neurologice și insuficiența renală. La acestea se adaugă anemia și fenomenele hemoragice. Febra poate apărea de la începutul bolii, dar în general este mică și cu un aspect total necaracteristic.

Durerea osoasă este prezentă în 80% din cazuri. Localizată mai frecvent la coloana vertebrală sau bazin, devine generalizată la toate oasele interesate. Durerile au un caracter surd, cu perioade de exacerbare și remisiune. Mișcările accentuează intensitatea lor, astfel încît la un moment dat bolnavul este imobilizat la pat. Uneori, durerile îmbracă un caracter reumatoid, fiind produse probabil de depunerile amiloide în jurul articulațiilor. Proliferarea excesivă a țesutului neoplazic poate duce la subțierea și împingerea corticalei osoase, cu formare de tumefacții subcutanate elastice, fragile la apăsare. Localizările cele mai frecvente se găsesc în oasele cu măduvă roșie: coaste, cla-

viculă, craniu, vertebre, centurile pelviană și scapulară. Oasele lezate se pot fractura foarte ușor la traumatisme minime: mișcări ale corpului, respirație, tuse, strănut.

Radiologic, leziunea osoasă apare sub formă de zonă de osteoliză, fără semne de condensare osoasă în jur. Aceste zone de osteoliză sînt în general rotunde, de mărimi diferite și, uneori, cu tendința la confluaire. În craniu, în cazurile avansate, se ajunge la o imagine ciuruită. Coastele au tumefieri în formă de fus, cu decalcifieri și fracturi multiple. Vertebrele, în afară de decalcifieri, prezintă modificări de formă (tasări, fracturi, prăbușiri). Bazinul este și el interesat în cele mai multe cazuri. Există însă un procent mic de bolnavi (13%) care pot să nu prezinte leziuni osoase la examenele radiologice.

Manifestările neurologice cele mai frecvente sînt produse de prăbușirea vertebrelor ce produce paraplegii, pareze sau sciatalgii. Dar se întâlnesc și nevralgii intercostale, radiculite ce pot fi produse de infiltrația cu amiloid a rădăcinilor nervoase.

Bolnavul cu mielom are tegumentele palide, din cauza anemiei. Starea de nutriție se alterează în cursul evoluției, iar în final se instalează cașexia.

Insuficiența renală cu azotemie face parte din tabloul mielomului multipu. Deseori apar colici nefretice în cadrul unei litiaze, frecvent întâlnită în această afecțiune.

Determinările extraosoase sînt mai rare. S-au descris localizări ganglionare, splenice, hepatice, tiroidiene, pulmonare, digestive. Se citează apariția unei tumori solitare plasmocitare în 2—10% din cazuri. Ea se prezintă ca o formațiune chistică mai largă, cu un contur mai neregulat decît aspectele clasice de mielom. Evoluția acestei forme pare a fi mai benignă, dar după

un interval variabil de timp bolnavul dezvoltă un plasmocitom difuz.

Examine de laborator. *Examenul sîngelui periferic* arată la marea majoritate a bolnavilor cu mielom multiplu prezența unei anemii. Anemia, de obicei moderată, de tip hipocrom, poate fi uneori foarte accentuată (sub 1 milion hematii/mm³). Hematiile au, în cele mai multe cazuri, o tendință de dispunere „în fișicuri de bani”. Cantitatea de hemoglobină este scăzută.

Numărul leucocitelor este variabil: normal sau crescut. În cazurile foarte avansate se pot întîlni leucopenii severe, accentuate și de tratamentele citostatice. Formula leucocitară, în general necaracteristică, poate prezenta uneori un număr crescut de celule plasmocitare, asemănătoare celor din măduvă.

Numărul trombocitelor este normal sau moderat scăzut.

Testele de coagulare sînt uneori modificate, paralel cu apariția fenomenelor hemoragipare.

Examenul mădugei osoase este de cea mai mare importanță pentru diagnosticul afecțiunii. Puncția osoasă se face de obicei în stern sau în creasta iliacă, dar se poate efectua și în alte oase interesate: vertebre, calcaneu, claviculă. Uneori, pătrunderea în os este foarte ușoară, țesutul dînd senzația unei deosebite friabilități. Caracteristică pentru mielom este creșterea numerică a seriei plasmocitare, ce poate ajunge la 90% din populația medulară. În general, la o proporție de peste 20% elemente plasmocitare, se ridică problema unui mielom.

Marea masă de celule este reprezentată de elemente plasmocitare anormale sau așa-numitele „celule mielomatoase”. Este vorba de celule cu diametre între 15 și 30 μ , rotunde sau ovale. Nucleul, cu un diametru de 5—7 μ , este rotund, situat excentric

și conține 1 — 2 nucleoli. Cromatina nucleară, dispusă într-o rețea mai fină ca a plasmocitului normal, nu are decît rareori aspectul clasic de „spîță de roată”. Citoplasma acestor celule este intens bazofilă, se colorează în albastru-intens la colorația May Grünwald Giemsa și poate conține sferule hialine (corpi Russel), vacuole multiple (celule Mott) sau incluzii cristaline acidofile, uneori asemănătoare cu corpii Auer (cristale proteice). Celulele mielomatoase sînt peroxidazo-negative. Un număr variabil de celule au caractere mai accentuate de imaturitate: sînt mai mari (20—35 μ), cu nucleu mare, rotund, cu cromatina foarte fină, iar citoplasma intens bazofilă. Se întîlnesc și cîteva celule plasmocitare mature, cu nucleu „în spîță de roată” și zonă clară perinucleară. Rareori plasmocitele pot prezenta citoplasmă acidofilă — celule „în flacără” („flame cells”).

Examenul efectuat la microscopul electronic au arătat în celulele mielomatoase prezența unui aparat ergastoplasmic bine dezvoltat, demonstrînd o intensă activitate de sinteze proteice. Imunofluorescența cu seruri imunospecifice pune în evidență prezența în aceste celule de imunoglobuline identice cu cele găsite în serul bolnavilor.

Studiul metabolismului proteic. Tulburările metabolismului proteic constituie un aspect caracteristic al mielomului multiplu. Plasmocitele deviate malign își exacerbează proprietatea de a sintetiza imunoglobuline complete sau numai anumite părți componente ale moleculei globulinice — lanțuri ușoare.

Modificările metabolismului proteic se pot manifesta în 3 moduri: a) apariția unei hiperproteinemii serice; b) eliminarea de proteine prin urină; c) depunerea la nivelul țesuturilor de substanțe proteice sub formă de amiloid sau paraamiloid.

În serul majorității bolnavilor cantitatea totală de proteine este crescută, atingând cifre înalte pînă la 23 g/100 ml. Cantitatea medie de proteine serice la bolnavii cu mielom este de 9 g/100 ml. Această creștere se face pe seama globulinelor, respectiv a imunoglobulinelor. La electroforeză în fază liberă sau pe hîrtie se observă apariția, în zona de migrare a globulinelor, a unei unde înguste și înalte, cu scăderea marcată a celorlalte tipuri de globuline. Proteina prezentă la bolnavii cu mielom multiplu a fost denumită paraproteină, globulină mielomatoasă (M-globulină) sau component M.

Imunoelectroforeza a permis identificarea imunoglobulinelor normale și patologice. Imunoglobulinele se împart în 5 clase, caracterizate prin specificitatea lanțurilor grele (H). Lanțurile ușoare (L), de două tipuri — lambda (λ) și kappa (κ) —, sînt comune tuturor imunoglobulinelor. În tabelul S.H. XII sînt prezentate caracterele celor 5 clase de imunoglobuline normale, precum și ale lanțurilor grele și ușoare.

În cadrul unui mielom multiplu se pot produce: a) sintetizarea în exces, dar echilibrată, de lanțuri H și L, cu formarea de imunoglobuline complete; b) sintetizarea neechilibrată, în exces, de lanțuri L și formarea de imunoglobuline complete, paralel cu o cantitate crescută de lanțuri L libere; c) sintetizarea numai de lanțuri L.

În prezent mieloamele multiple se împart după proteina patologică secretată: mieloame IgG, cele mai frecvente — 60% din cazuri; mieloame IgA — 20—25% din cazuri; un număr redus de mieloame IgD și IgE. 20% din cazurile de mielom sînt cu lanțuri L (proteină Bence-Jones), dintre care unele nu prezintă proteină patologică în ser, toată fiind eliminată prin urină. Un număr foarte redus de bolnavi (1%) nu prezintă modificări proteice.

Caracteristica imunoglobulinei mielomatoase este omogenitatea ei: zonă îngustă de migrare electroforetică, specificitate antigenică individuală și lanțul L aparținînd unui singur tip (*lambda* sau *kappa*).

Tabelul S.H. XII

Caracteristicile imunoglobulinelor din serul uman normal

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Cantitatea (în mg la 100 ml ser)	800—1 680	140—420	50—190	3—40	0,01—0,04
Cantitatea relativă în serul normal (%)	70	25	5	0,2	0,02
Greutatea moleculară	150 000	150 000	900 000	180 000	200 000
Coeficientul de sedimentare (U.S.)	6,5—7	7, 11, 13	18—20	6,2—8	7,9
Lanțuri grele	γ	α	μ	δ	Σ
Lanțuri ușoare	λ sau κ	λ sau κ	λ sau κ	λ sau κ	λ sau κ

Pînă în prezent nu s-au putut evidenția deosebiri fizico-chimice sau imunochimice între proteinele mielomatoase și imunoglobulinele normale corespondente, însă proteinele mielomatoase sînt ineficiente fiziologic, în special în funcția lor de anticorpi. Fiecare proteină mielomatoasă este distinctă antigenic la fiecare bolnav și își păstrează aceleași proprietăți în tot cursul evoluției bolii.

Sinteza unei imunoglobuline omogene, cu scăderea producerii celorlalte tipuri de imunoglobuline, a permis încadrarea mielomului multiplu în familia gammapatiilor monoclonale, plecînd de la premisa proliferării unei clone celulare unice.

Marea disproteinemie din sîngele bolnavilor influențează în mod deosebit toate probele de labilitate coloidală. Astfel viteza de sedimentare a hematiilor este mult crescută, atîngînd cifre de peste 100 mm la 60 de minute. Reacțiile de formol-gelificare, sulfat de cadmiu, Weltman sînt pozitive. Reacția Sia (turbiditatea serului în apă distilată) este slab sau moderat pozitivă.

Deseori la bolnavii cu mielom multiplu s-a pus în evidență prezența unei crioglobuline serice, cu apariția unui sindrom Raynaud la frig, în alte cazuri, mai rare, semnalîndu-se existența de piroglobuline.

Răspunsul imun de tip umoral este scăzut în cursul acestei boli, dovedind ineficiența imunoglobulinelor secrete de plasmocitele maligne.

Examenul urinei arată prezența de proteină Bence-Jones în 40—50% din cazuri, cînd este determinată prin încălzire și în 61% din cazuri cînd este pusă în evidență prin imunoelectroforeză. În urinele cu proteină Bence-Jones, la încălzire între 50 și 60°, apare un nor albicios, care se redizolvă la fierbere. Redizolvarea nu este completă în cazul unei albuminurii asociate și uneori în lipsa

acesteia. În această situație urina poate fi clarificată prin adăugarea a cîtorva picături de acid acetic 5%. Studiul fizico-chimic al proteinei Bence-Jones a dovedit că este alcătuită din lanțuri ușoare de tip *lambda* sau *kappa*. Întotdeauna tipul lanțului ușor din urină este identic cu cel al globulinei mielomatoase din ser.

În sedimentul urinar se pot găsi numeroși cilindri, iar în cazurile cu calculoză, cristale de fosfați, urați, precum și hematii și leucocite.

Hipercalcemia este frecvent întîlnită în mielomul multiplu (20—53% din cazuri), atîngînd valori de 12—16 mg /100 ml ser. Această creștere este legată de procesele de distrucție osoasă, dar și de un hiperparatiroidism secundar insuficienței renale. Hipercalcemia din mielomul multiplu nu este însoțită de o creștere a fosforului sanguin, iar fosfatazele alcaline sînt în limite normale — date valoroase pentru diagnosticul diferențial cu hiperparatiroidismul primar.

Acidul uric seric este frecvent crescut, iar în cazurile complicate cu insuficiență renală se găsește o creștere a creatininei și a azotului neproteic.

Forme clinice. În general mioamele multiple sînt calsificate după imunoglobulinele serică și urinară. Conklin și Alexanian (1975) propun o clasificare după stadiul evolutiv, și anume:

a) *Mioame manifeste* (89% din cazuri), caracterizate prin plasmocitoză medulară peste 20%, leziuni osoase, anemie sub 10 g Hb/100 ml, imunoglobuline serice mielomatoase, cu o medie de peste 4,9 g/100 ml ser.

b) *Mioame asimptomatice*, „indolente” (4% din cazuri), cu plasmocitoză medulară în jur de 10% anemie moderată și imunoglobulină mielomatoasă de 3,6 g/100 ml ser.

c) *Mieloame localizate* (7% din cazuri), cu 1—2 zone de distrucție osoasă, fără plasmocitoză medulară în zonele îndepărtate de leziunile osoase, cu cantități mici de imunoglobulină mielomatoasă (în medie 1,1 g/100 ml ser).

Leucemia cu plasmocite se caracterizează printr-o infiltrație masivă a tuturor organelor cu plasmocite maligne și eliberarea acestor celule în sângele periferic. În evoluția acestei forme nu se întâlnesc leziuni osoase sau sînt leziuni minime. Evoluția este foarte malignă.

Complicații. Complicațiile renale sînt extrem de frecvente în cursul mielomului multiplu. Ele merg de la simple proteinurii, pînă la insuficiență renală și comă uremică. Azotemia nu se însoțește în aceste cazuri de hipertensiune arterială.

La nivelul căilor urinare se întâlnesc frecvent depuneri de calciu, favorizate de hipercalcemia, hiper calciuria și proteinuria din această afecțiune, precum și de prezența de infecții urinare ce produc schimbarea pH-ului urinei.

Complicațiile hemoragice se manifestă prin gingivoragii, epistaxis, hemoragii retiniene, mai rar prin hematemeze și melene.

Complicațiile neurologice sînt produse fie prin fracturi sau prăbușiri osoase — ducînd la pareze sau paralizii —, fie prin infiltrate plasmocitare sau amiloidice ale rădăcinilor nervoase sau ale nervilor periferici, cu manifestări de radiculite sau de nevrite.

Complicațiile pulmonare se manifestă prin episoade bronșitice sau bronhopneumonice și care sînt favorizate, pe de o parte, de scăderea capacității de apărare a organismului, iar pe de altă parte, de prezența la nivelul alveolelor a unei depuneri de proteine — așa-numita stare de „pneumoprotidoză“.

Diagnosticul pozitiv al bolii se stabilește pe prezența celor 3 aspecte caracteristice: hiperplazia plasmocitară medulară, prezența leziunilor osoase, creșterea monoclonală a unei imunoglobuline serice.

Diagnosticul diferențial se discută cu două categorii de afecțiuni: cu cele în care există leziuni osoase și cu cele care prezintă o disproteinemie marcată. Din prima categorie fac parte *osteoporoza senilă și cea de menopauză*, *boala Recklinghausen* (hipofosforemie, hiper calcemie și fosfataze alcaline scăzute), *carcinoamele cu metastaze osoase* (focare de osteoliză, înconjurate de condensări osoase), *sarcoamele Ewing*. În toate aceste afecțiuni nu există disproteinemie și nici proteinurie Bence-Jones. Prezența metaplasiei plasmocitare medulare precizează diagnosticul de mielom.

În cadrul bolilor disproteinemice se discută diagnosticul diferențial cu *boala Waldenström*. În aceasta din urmă cresc însă macroglobulinele serice (IgM), iar examenul microscopic arată o proliferare limfoplasmocitară medulară și în organele limfopoietice.

Un diagnostic dificil este cel cu *hipergammaglobulinemia monoclonală esențială benignă* ce se poate întâlni la unii indivizi normali. În aceste cazuri γ -globulinele nu cresc peste 2 g/100 ml ser, rămîn constante o perioadă îndelungată de timp, iar individul nu prezintă leziuni osoase sau proteinurie Bence-Jones.

Evoluție și prognostic. Durata de viață a bolnavilor cu mielom multiplu variază de la caz la caz — unele avînd o evoluție foarte rapidă, în cîteva luni, altele de 10—12 ani. Unii autori au încercat să stabilească o legătură între tipul de imunoglobulină secretată și evoluție, susținînd că formele cu lanțuri *lambda* ar avea un mers mai grav decît cele cu lanțuri *kappa*. Pe statistici mari, durata medie de viață a bolna-

vilor netratați este de circa 7—8 luni, iar a celor tratați de 19,7 luni. În statistica personală, durata de viață a bolnavilor este în jur de 20 de luni.

Evoluția bolii se caracterizează prin perioade de recrudescență și remisiuni. Durerile se accentuează, imobilizând bolnavul la pat; se pot asocia paraplegii consecutive prăbușirilor vertebrale. În faza finală se instalează cașexia, cu anemie și insuficiență renală.

Prognosticul este infaust; singurele cazuri vindecate sînt cele cu plasmocitom solitar, operate în faza incipientă.

Tratament. Prezența unei creșteri monoclonale a imunoglobulinei, fără nici un alt simptom, nu necesită tratament, ci numai o supraveghere atentă a evoluției.

Plasmocitomul izolat beneficiază de exereză chirurgicală și/sau radioterapie intensivă cu doze tumoricide (3 500 — 4 000 rad).

În mielomul multiplu tipic tratamentul de elecție constă în citostatice. Cele mai întrebuintate sînt L-Sarcolizina [bis (2-clor-etil-amino) L-fenilalanină] și cu Ciclofosfamidă [N, N-bis (β -cloretile) N,O-propilen-fosforamid]. Sarcolizina (Alkeran) se poate administra ca drog unic, în tratament de atac cu 7 mg/m² suprafață corporală, timp de 10 zile, apoi în tratament de întreți-

nere cu 7 mg/m² de suprafață corporală/săptămîna. În prezent se preferă asocierea Sarcolizina (0,25 mg/kilocorp) cu Prednison (2 mg/kilocorp), timp de 4—5 zile, cu 4—6 săptămîni pauză. În cursul tratamentului se controlează regulat numărul de leucocite și trombocite. La o scădere a leucocitelor sub 2 500 și/sau a trombocitelor sub 80 000 se întrerupe tratamentul, pentru a fi reluat la creșterea leucocitelor în jur de 3 500 și a trombocitelor la 100 000.

Ciclofosfamida se administrează în doză de 150—200 mg/zi, pînă la obținerea unei remisiuni. Și Ciclofosfamida se poate asocia cu Prednison în tratamente discontinue.

În prezent se încearcă introducerea în tratamentul mielomului multiplu a altor medicamente, ca Peptichemio, Vincristina, BCNU, singure, dar mai ales în combinații.

Tratamentele citostatice dau remisiuni bune în 40—71% din cazuri, obținîndu-se uneori remisiuni complete, cu vindecarea leziunilor osoase și scăderea pînă la dispariție a componentului monoclonal seric.

Administrarea, în paralel cu tratamentul citostatic, de hormoni androgeni are un efect bun asupra măduvei hematogene.

MACROGLOBULINEMIA (BOALA) WALDENSTRÖM

Macroglobulinemia Waldenström este o boală ce se caracterizează printr-o hiperplazie sistemică a țesutului limfoplasmocitar și sinteză crescută de imunoglobulină M (IgM), cu inhibarea formării celorlalte imunoglobuline.

Etiopatogenie. Boala, descrisă în 1944 de Waldenström și Pedersen, este relativ rară. Apare de obicei la persoane peste 50 de ani, cu o incidență mai mare la bărbați. S-au citat câteva familii la membrii cărora s-au diagnosticat fie macroglobulinemie Waldenström cu manifestări clinice, fie creșteri asimptomatice ale IgM serice, ridicând problema implicării unui factor genetic în această afecțiune.

În sprijinul acestei teorii vine descrierea, în unele cazuri, a prezenței unui *marker* cromozomial, dar care nu a putut fi pus în evidență în mod constant.

Cauza bolii nu este cunoscută, dar se încadrează în noxele neoplazice. Din unele observații clinice, în etiologia acestei afecțiuni se poate incrimina existența unor infecții cronice ce duc la hiperplazia reactivă a sistemului limfoplasmocitar. Trecerea de la hiperplazia reactivă la cea malignă este o

problemă mult discutată și care a putut fi demonstrată experimental.

În cadrul bolii Waldenström procesul patologic are la bază o proliferare a elementelor responsabile de sinteza de IgM, respectiv a limfocitelor B (netimo-dependente), care au capacitatea de a se transforma în plasmocite. Prezența în sângele circulant a unei mari cantități de macroglobuline modifică vîscozitatea sanguină, formează complexe proteice ce interferează cu procese fiziologice și se depun în capilare sau în spațiile interstițiale ale diferitelor organe.

Patogenia fenomenelor hemoragipare este asemănătoare cu cea din mielomul multiplu, însă în boala Waldenström aceste fenomene sînt mai frecvente și mai pregnante. Macroglobulina poate adera la suprafața leucocitelor, trombocitelor și hematiilor, împiedicînd funcționalitatea lor normală.

Anatomie patologică. Boala se caracterizează prin hiperplazia sistemică a țesutului limfoid ce duce la creșterea de volum a ganglionilor limfatici și a splinei. Arhitectura normală a organelor limfatice poate fi complet înlocuită de țesut neoplazic, alcătuit din ele-

mente rotunde mononucleate, cu citoplasmă puțină. Cromatina nucleară este dispusă în grunji mari. Aceste celule limfoide se intrică cu elemente plasmocitoide, unele cu caractere atipice. Se găsesc infiltrate celulare și în spațiile porte ale ficatului, precum și în interstițiul renal. În afară de aceste infiltrate, în diferite organe și în special în rinichi, se găsesc depuneri de material proteic P.A.S.-pozitiv și leziuni de tubulonefroză. Depunerea de amiloid este mai rar întâlnită decât în mielom.

Simptomatologie. Boala debutează insidios, cu astenie, paloare, anorexie. Treptat se instalează semnele caracteristice: fenomene hemoragipare (epistaxis, gingivoragii), tulburări de vedere, manifestări neurologice (mielite, radiculite). Febra nu este un simptom frecvent, iar atunci când apare este mică și necaracteristică. Adenopatia, des întâlnită, poate fi generalizată. Ganglionii, moderat crescuți de volum, sînt nedureroși și nu prezintă semne de inflamație. Splina depășește rebordul costal cu 1—2 cm. Hepatomegalia este inconstant prezentă. Unii bolnavi prezintă o creștere a sensibilității la frig, cu sindrom Raynaud.

Examenul fundului de ochi, la bolnavii cu tulburări vizuale, arată un aspect socotit caracteristic: dilatarea venelor retiniene, cu o imagine de „salam legat“. Leziunile pot merge pînă la trombozarea venei centrale a retinei, cu hemoragii grave, diseminate.

Examene de laborator. *Examenul singelui periferic* poate arăta o anemie normocitară, uneori cu prezența unei hemolize. Testul Coombs este pozitiv în unele cazuri. Numărul leucocitelor este de obicei normal, iar formula leucocitară poate arăta o ușoară limfocitoză.

Examenul măduvei osoase. Pe frotiurile de măduvă se constată predominanța celulelor limfoide, fără a se ajunge la un aspect monomorf

ca în leucemia limfatică cronică. Se întîlnesc limfocite adulte normale, celule limfoide cu diametru mai mare (10—12 μ), cu citoplasmă intens bazofilă, precum și plasmocite și celule tinere nediferențiate. Citoplasma celulelor limfoide conține un material bogat în polizaharide, care se colorează cu P.A.S. Prin imunofluorescență se pune în evidență prezența IgM în aceste celule. Plasmocitele sînt moderat crescute numeric, alături de un număr mai mare de mastocite.

Modificările metabolismului proteic. În boala Waldenström proteinele serice sînt crescute la valori de peste 8 g/100 ml ser. Electroforetic apare o creștere cantitativă a unei globuline ce migrează cu fracțiunile β sau γ . Imunoelectroforetic, este vorba de o imunoglobulină M (IgM), globulină cu o greutate moleculară de 900 000 și o constantă de sedimentare de 19 u Svedberg.

Cantitatea mare de IgM duce la creșterea însemnată a vitezei de sedimentare a hematiilor și la pozitivarea testelor de disglobulinemie. Testul Sia este de cele mai multe ori pozitiv, putînd da informații prețioase asupra diagnosticului: într-o eprubetă cu apă distilată se picură cîteva picături din serul de cercetat; în cazul unei reacții pozitive, apare un depozit alb-gelatinos.

Cîteodată, bolnavii au crioglobuline. În urina bolnavilor poate apărea, uneori, proteină Bence-Jones, dar nu cu frecvența cu care se întîlnește în mielom.

Diagnostic pozitiv. Diagnosticul bolii se pune prin coroborarea semnelor clinice cu prezența macroglobulinelor serice.

Diagnostic diferențial. Pentru efectuarea acestuia intră în discuție, în primul rînd, alte afecțiuni ale sistemului limfoid: leucemia limfatică cronică și limfosarcomul, care pot prezenta în evoluția lor creșteri ale macroglobu-

linei serice. Aspectul histologic al acestor afecțiuni este însă caracteristic. Numeroase afecțiuni — ca: diferite forme de cancer (uterine, bronhice, cutanate, prostatice, biliare), boli de colagen (PAN, LED, artrită reumatoidă, sindrom Sjögren), infecții cronice (toxoplasmoză, lues congenital, Kala-Azar), precum și ciroza hepatică — pot prezenta în decursul evoluției lor o creștere a macroglobulinelor serice, dar fără caracter monoclonal.

Diagnosticul diferențial cel mai dificil este cu mielomul multiplu, dar leziunile osoase și plasmocitoza medulară lipsesc în boala Waldenström.

Evoluție și prognostic. Mersul bolii este în general progresiv, cu o durată medie de viață de 20—30 de luni. Există însă și forme cu evoluție lungă și supraviețuire de 10—12 ani. Decesul se produce de obicei în urma complicațiilor — infecții, hemoragii, accidente neurologice.

Complicații. Cele mai frecvente complicații sînt infecțiile pulmonare, legate de scăderea capacității anticorpice a serului și de imibiția țesutului pulmonar cu material proteic.

În formele avansate de boală apare insuficiența renală.

Tratamentul are drept scop îndepărtarea globulinelor patologice din ser. Plasmafareza dă rezultate tranzitorii, recomandîndu-se în retinopatiile grave și în sindromul de hipervîscozitate. S-a încercat aplicarea de agenți — cum ar fi penicilamina — care produc depolimerizarea macroglobulinei. Rezultatele sînt de asemenea de scurtă durată.

S-au obținut unele rezultate prin administrarea de agenți alchilanți (Leukeran, Ciclofosfamidă), în doze asemănătoare celor din leucemia limfatică cronică. Se recomandă în special aplicarea unui tratament de lungă durată, care poate duce uneori la scăderi marcate ale macroglobulinelor serice.

BOLILE LANȚURILOR GRELE

Descrise de către Franklin și Osserman în 1964, bolile lanțurilor grele se caracterizează prin prezența în sângele periferic a unei populații omogene de molecule alcătuite din lanțuri grele polipeptidice, incomplete. Aceste lanțuri grele aparțin unor anumite clase sau subclase de imunoglobuline. Până în prezent s-au descris boli cu lanțuri grele γ , α și μ (lanțuri grele ce corespund IgG, IgA și, respectiv, IgM). Aceste afecțiuni, rare, nu sînt încă bine încadrate din punct de vedere nosologic. Nici unul dintre cazurile descrise pînă în prezent nu seamănă cu mielomul multiplu.

Aspectele clinice și morfologice încadrate sub denumirea de „boala lanțurilor grele γ ” pot intra în categoria limfoamelor maligne, prezentînd adenopatie, spleno- și hepatomegalie. Examenele morfologice au arătat leziuni ce pot merge de la aspecte inflamatorii la imagini de limfo- sau reticulosarcom.

Boala lanțurilor α se caracterizează clinic printr-un sindrom de malabsorbție, cu infiltrate limfoplasmocitare la nivelul intestinului subțire și colonului,

asociat sau nu cu adenopatie mezenterică. Unii autori asimilează boala lanțurilor α limfomului mediteranean. Recent, Rappaport susține însă, că este vorba, în primul rînd, de un sindrom de malabsorbție, pe un fond infecțios, cu infiltrate limfoplasmocitare intestinale și deficit imunologic. Pe fondul acestui deficit se poate dezvolta, secundar, un limfom malign.

Prezența lanțurilor grele μ a fost demonstrată la puțini bolnavi, dintre care unii aveau leucemie limfatică cronică, iar alții mielom multiplu, amiloidoză sau miopatii.

Diagnosticul acestor afecțiuni se pune numai prin evidențierea imunoelectroforetică a lanțurilor grele în ser, în absența lanțurilor ușoare. Aceste lanțuri grele sînt incomplete, fiind reprezentate prin fragmentul Fc.

Pînă în prezent este greu de afirmat, cu precizie, dacă aceste afecțiuni sînt boli de sine stătătoare sau reprezintă un simptom în cadrul unor afecțiuni proliferative maligne sau reactive ale țesutului limfoid.

HISTIOCITOZA X

În accepțiunea unitară actuală, histiocitoza este un concept care înglobează mai multe sindroame anatomo-clinice, legătura între ele fiind făcută de proliferarea anarhică, locală sau generală, a sistemului celular histiocitar. Concepția unitară este de altfel recentă și include histiocitoza cu încărcare lipomatoasă, descrisă clasic de către Hand (1893), Christian (1920) și Schüller (1926) (boala Hand-Christian-Schüller), și *afecțiunea cu caracter acut a copilului*, descrisă de către Letterer (1924) și Siwe (1933) (boala Letterer-Siwe). Cercetările lui Lichtenstein și Jaffé (1944, 1953) arată că leziunile osoase considerate specifice *granulomului eozinofil* au același aspect histopatologic ca și cel descris în bolile Hand-Christian-Schüller și Letterer-Siwe. S-a ajuns pe această cale la concepția unitară de *histiocitoză X* sau de *reticuloendotelioză histiocitară* — termen preferat de alți autori (Lichtwaard, 1955).

Unitatea acestei entități foarte polimorfe din punct de vedere clinic a fost posibilă numai prin urmărirea cazurilor cu evoluție îndelungată, marcată de episoade acute, în care apar manifestările clinice comune tuturor

sindroamelor descrise aparte. Cunoașterea și sistematizarea bolilor legate de proliferările reactive sau maligne ale sistemului histiocitar macrofagic a precizat, în ultimul timp și mai bine, unitatea histiocitozei X și locul său nosologic alături de alte boli ale sistemului reticulohistiocitar.

Din punct de vedere etiopatogenic, dacă leucemia mielomonocitară și reticulosarcomul sînt afecțiuni bine individualizate, histiocitoza X apare ca o proliferare de natură incertă, cu caracter degenerativ metabolic de „încărcare lipidică” — în cadrul determinărilor osoase de tip Hand-Christian-Schüller și cu aspect inflamator granulomatos — în cadrul granulomului eozinofil, iar în cadrul bolii Letterer-Siwe, cu caracter de proliferare malignă anarhică. Baza concepției unitare este dată de proliferarea celulei histiocitare cu bogată eritrofagie, care apare în toate aceste entități descrise aparte. Din experiența noastră, clinicianul trebuie să țină seama de unitatea afecțiunii cu posibilități de evoluție îndelungată, completă și polimorfă, dar în același timp și de predominanța unui anumit tip de manifestări clinice: la copil, caractere predominante

de boală acută malignă tip Letterer-Siwe; la adolescent și la adult, caractere de boală cronică granulomatoasă, cu determinări locale osoase sau cu tendință la visceralizare.

Etiopatogenie. Considerată ca boală malignă, histiocitoza X este grevată de aceleași incertitudini în ceea ce privește etiologia și patogenia, ca și celelalte afecțiuni maligne ale sistemului reticulolimfoid (vezi capitolul respectiv).

Deși s-au descris cazuri la rude apropiate și chiar în aceeași familie, boala nu are un caracter ereditar și familial, după cum nu predomină la un anumit sex.

Simptomatologie — Forme clinice. Având în vedere polimorfismul histiocitozei X, simptomatologia acesteia trebuie interpretată mai mult în cadrul formelor anatomoclinice distincte, decât în cadrul unei boli unitare. De aceea, din punct de vedere practic există o simptomatologie a formelor clinice generalizate și a formelor clinice localizate.

Histiocitoza X generalizată are un tablou clinic de boală acută la copilul mic până la 3 ani și un tablou de boală cronică la copiii mai mari și la adolescenți.

Forma acută se manifestă cu febră, stare generală alterată, hepato-splenomegalie, adenomegalie, sindrom hemoragic de tip purpuric, anemie. Există de cele mai multe ori și un sindrom cutanat cu erupții papuloase, eritropapuloase, papulohemoragice, papuloscumuloase sau seboreice. Apar de asemenea infiltrații dermo-epidermice în placcarde, ca tumefacții dureroase în regiunile anală, perianală și genitală. La copii mici, sub 1 an, evoluția este extrem de gravă, de cele mai multe ori mortală, prin infecții secundare, insuficiență hepatică sau hemocitopenii prin invazie medulară.

După vârsta de 3 ani evoluția este mai benignă, cu multe vindecări spontane sau cu tendință la cronicizare.

Boala are perioade lungi de remisiuni complete, întrerupte de acutizări ce se pot repeta din ce în ce mai rar — sînt formele de trecere spre formele cronice cu caracter de boală Hand-Christian-Schüller sau de granulom eozinofil.

Forma difuză cronică este cea mai bine caracterizată și constituie sindromul Hand-Christian-Schüller, care apare la copiii mari și adolescenți cu triada: diabet insipid + exoftalmie + leziuni ale oaselor plate, mai rar ale oaselor lungi.

Proliferarea și infiltrația celulelor histiocitare, uneori cu încărcare coles-terinică, explică simptomele importante și tulburările generale de creștere.

Leziunile osoase, cu caracter de ramolisment și cu deformări prin excrescență, se manifestă prin imagini radiografice întinse de decalcifiere, bine delimitate, „în hartă geografică“, în oasele craniului. Deformările și exostozele din oasele orbitale determină exoftalmia. Leziunile pe mandibulă deformează dinții, determinînd chiar expulzarea lor din alveolă. Există deformări în articulațiile mari, cu tumefieri prin infiltrații de țesut moale histiocitar la nivelul epifizelor. Localizările în mastoidă condiționează otite și mastoidite acute, care pot să constituie o modalitate de debut în multe cazuri.

Infiltrațiile în hipofiză, deformările și chiar distrugerile șei turcești condiționează diabetul insipid.

În evoluția cronică apar episoade cu leziuni cutanate, ca cele din formele acute, însă limitate.

Infiltrațiile difuze viscerele determină hepatomegalie și splenomegalie, iar cele pulmonare dau aspecte radiologice de granulom și tulburări de insuficiență respiratorie, cu posibilitatea de bloc alveolo-capilar, cînd granuloamele sînt multiple. Evoluția cronică a leziunilor pulmonare, uneori cu tendință la scleroză, poate să determine epan-

șamente pleurale, adesea cu încărcare colesterolică: de asemenea, sînt posibile tulburări acute prin pneumotorax spontan.

Evoluția cronică a leziunilor pulmonare, cu tendință la scleroză difuză, poate să ducă la cord pulmonar și insuficiență cardio-respiratorie globală.

Cu tot aspectul grav, în formele visceralizate nu sînt excluse perioade de remisiuni lungi și chiar vindecări spontane.

Histiocitoza X localizată este reprezentată de granulomul eozinofil, în localizarea sa obișnuită de granulom eozinofil osos. Apare la copii, începînd de la vîrsta de 4 ani (34%), și predomină la vîrstă tînră, găsindu-se într-o proporție de 70% la adolescenți și adulții tineri sub 20 de ani.

Semnele clinice sînt reduse, uneori diagnosticul precizîndu-se printr-un examen radiologic întîmplător. Nu se însoțește de semne generale, ci numai de unele locale, cu dureri moderate în oasele atinse, unde se pot palpa și observa tumefieri și deformări. Mai rar, tumoarea osoasă poate să depășească corticala și să provoace fracturi spontane. Localizările frecvente sînt la craniu, bazin, coaste, claviculă precum și în oasele lungi, mai ales spre epifiză.

Imaginea radiologică este destul de constantă, apărînd ca o decalcifiere circumscrisă, cu margini nete, cu întindere variabilă, în general mică sau medie. Debutul leziunii este în măduva osoasă; dezvoltîndu-se, atinge și poate depăși corticala.

Există localizări viscerale de granulom eozinofil, mai ales la adultul tînr, predominînd în parenchimul pulmonar. Semnele sînt reduse, cu tuse și rar cu dureri dacă atinge pleura. La examenul radiografic apar una sau mai multe imagini tumorale bine circum-

scrise sau difuze, mai rar cu aspect chistic.

Diagnosticul se precizează numai prin biopsie pulmonară intraoperatorie. Evoluția este benignă, mult timp asimptomatică, putîndu-se vindeca spontan. Se complică rar cu pleurezie sau cu pneumotorax spontan.

Alte localizări viscerale sînt rare. Mai frecvent s-a descris localizarea digestivă (stomac, intestin gros, intestin subțire), diagnosticată numai pe piesa operatorie. Dacă localizările sînt multiple, pot lua caracter radiografic de polipoză gastrică sau colică. Localizările rare au fost semnalate în timus și paratiroidă.

Diagnosticul pozitiv se va stabili cu multă grijă, avînd în vedere polymorfismul clinic al histiocitozei X. Se va ține seama de unitatea leziunilor histopatologice în care domină histiocitoza și infiltrația eozinofilică.

Diagnosticul de laborator al histiocitozei x nu este caracteristic decît la *examenul anatomopatologic*. Biopsia făcută în tumoarea osoasă, în plămîn, ficat, ganglioni limfatici și mai rar în splină, după splenectomie, arată prezența unui țesut moale în proliferare histiocitară. Infiltrația poate să fie monomorfă, nodulară, cu celule histiocitare tinere nediferențiate. În forma difuză acută cu localizări medulare tip Letterer-Siwe apar pînze monomorfe de celule histiocitare sau reticulare, cu citoplasmă bazofilă, mai rar ușor oxifilă. Nucleul este clar, cu cromatină laxă. Pot apărea celule sincițiale sau cu nucleu lobat, asemănătoare celulelor Reed-Sternberg. Caracteristica comună a celulelor histiocitare în toate formele de histiocitoză X este capacitatea de macrofagie, în special de eritrofagie. Se produce de asemenea o citofagie a înseși celulelor histiocitare degenerate. Pe această cale apare încărcarea lipoidică, fapt care a făcut ca granulomul eozinofil să fie inclus în cadrul histiocitozelor

de încărcare sau al tezaurismozelor. Eozinofilele care însoțesc infiltrația histiocitară sînt caracteristice pentru granulomul eozinofil, ca formă cronică, osoasă sau viscerală, de histiocitoză X. Ele par să fie semn de infiltrație reactivă față de leziunile degenerative histiocitare sau pot să fie chiar histiocite în degenerescență eozinofilică.

La microscopul electronic nu apar modificări specifice de infrastructură. Se remarcă un aparat Golgi dezvoltat, mitocondrii, granule de glicogen și un aparat ergastoplasmic redus la mici septuri. În leziunile cutanate din formele Letterer-Siwe s-au semnalat, intracelular, formațiuni liniare „în rachete” sau „în bastonașe”, asemănătoare celulelor epiteliale din epiteliul cutanat, fapt care a făcut pe unii autori să atribuie celulelor proliferate o origine epitelială.

Investigațiile hematologice dau rezultate necaracteristice. În caz de infiltrație medulară difuză, ca în boala Letterer-Siwe, pot să apară descărcări histiocitare leucemice sau o hemocitopenie globală sau parțială. Sînt posibile episoade de anemie hemolitică, în general prin hipersplenism, care de asemenea pot condiționa o hemocitopenie.

Investigațiile biochimice nu arată modificări în metabolismul lipidelor sau protidelor. Modificările biochimice și funcționale generale sînt datorite localizării în anumite organe, ca ficat, plămîn, timus, hipofiză.

Diagnosticul diferențial se va face eliminînd afecțiuni care simulează

forma acută Letterer-Siwe, ca leucemiile acute de tip nediferențiat. Forma difuză de boală Hand-Christian-Schüller, cu triada diabet insipid + exoftalmie + leziuni osoase, va exclude alte cauze de diabet insipid, precum și de exoftalmie la copil, cum este cloromul leucemic. Determinările osoase localizate pun probleme de diagnostic diferențial. Examenul histologic va elimina cloromul leucemic, mielomul plasmocitar, metastazele osoase, condromul, tumoarea cu mieloplaxă, precum și sarcomul Ewing. Se știe că acesta din urmă este o formă specială nediferențiată de reticulosarcom primitiv osos, cu evoluție foarte gravă.

Problemele de diagnostic diferențial special ridică determinările pulmonare, care, prin evoluția benignă și în urma biopsiei pulmonare, vor elimina alte leziuni tumorale sau granulomatoase: metastaze, limfoame maligne, granulom Wegener etc.

Tratamentul histiocitozei X nu este unitar și depinde de forma clinică. Formele cronice localizate, osoase sau pulmonare, în general nu necesită tratament. Dacă leziunile sînt extensive, distructive și mutilante, se va încerca radioterapia sau cobaltoterapia cu doze moderate. Pentru formele cu caracter acut, tip Letterer-Siwe, la copil se pot aplica combinații chimioterapice, ca în leucemiile acute.

În general, tratamentul este inefficient pentru formele grave și cu rezultate incerte la copilul mai mare, avînd în vedere posibilitatea remisiunilor spontane.

LEUCOPENII ȘI AGRANULOCITOZE

Scăderea numărului total de leucocite sub anumite cifre critice — leucopenia — este produsă de obicei prin diminuarea granulocitelor (*granulocitopenie*). În cazul unei scăderi extreme mergând chiar pînă la dispariția lor, se vorbește de *agranulocitoză*.

În concepția actuală, termenul de *agranulocitoză* este rezervat sindromului clinic în care, printr-un mecanism alergic, se produce scăderea granulocitelor în sângele periferic. Scăderi ale leucocitelor sub valori de 2 000 — 3 000/mm³ sau ale neutrofilelor sub cifra absolută de 1 500 — 2 500/mm³ sînt acceptate ca granulocitopenii. Ele pot ține fie de o producție redusă, fie de o distrugere exagerată, fie de o combinare a acestor două mecanisme:

1. *Granulocitopenii prin producție diminuată* apar în următoarele condiții:

— în *aplazii medulare* (prin iradiere, substanțe radioactive, citostatice, benzol, osteomielifibroze, panmieloftizie);

— în *procesele infiltrative*, sufocante, ale țesutului mielopoietic (metastaze tumorale, sarcoame, leucoze, plasmocitom etc.);

— în *stările „preleucemice”* prin procese metaplazice medulare;

— în *stările carentiale* (carențe de vit. B₁₂, acid folic);

— în *infecții bacteriene* (febră tifoïdă, bruceloză) și virale (influență, hepatită epidemică, rujeolă);

— în *parazitoze* (malaria, Kala-Azar etc.);

— în granulocitopenii „*splenogene*”.

2. *Granulocitopenii prin distrugere periferică* a neutrofilelor. Ele se datoresc intervenției unui mecanism imun. Din acest grup fac parte:

a) *Leucopeniile și agranulocitozele alergice*.

b) *Imunoleucopeniile prin anticorpi leucocitari*, care cuprind: granulocitopeniile autoimune prin autoanticorpi leucocitari, boala leucolitică a nou-născuților (analogă icterului hemolitic al nou-născuților), granulocitopeniile prin autoanticorpi antinucleari (de exemplu LED), granulocitopeniile prin izoimunizare leucocitară sau autoanticorpi leucocitari produse prin transfuzii sanguine.

Există și *forme ereditare*, cu mecanism patogenetic încă necunoscut (neutropenie ereditară, sindromul Chediak-Steinbrinck-Higashi asociat cu alte mal-

formații, aleukie congenitală, neutropenie cu deficit de imunoglobuline, neutropenie cu insuficiență pancreatică).

AGRANULOCITOZA IMUNOALERGICĂ

A fost descrisă în 1922 de către Schultz. Se caracterizează prin reducerea pînă la dispariție a granulocitelor din sîngele periferic, iar clinic printr-un tablou septic, febril, însoțit de necroze ale mucoaselor, cu evoluție acută sau subacută, rar și cronică, adesea letală în trecut. Incidența a crescut în ultimul timp atît printr-o mai bună depistare a bolii, dar probabil și printr-o reală creștere a frecvenței. Ea ar fi de 2—3/1 milion de locuitori. Statistic predomină sexul feminin și grupele de vîrstă mature (30—70 de ani); la copil este rară. S-au semnalat cazuri congenitale (prin ingestia prenatală a unor medicamente de către mamă). Interesează de predicție pe muncitorii sanitari (medici, farmaciști, surori medicale).

Etiologia agranulocitozei, necunoscută în trecut, este azi tot mai clar dominată de intervenția unor *medicamente*. Relația cauzală cu un contact

medicamentos apare evidentă încă din anamneză. Rareori agranulocitoza apare la prima ingestie a substanței alergene. Frecvent se întâlnește abuzul de piramidon.

În ordine descrescîndă, statisticile recente menționează medicația incriminată: piramidonul, sulfamidele, tireostaticele, fenilbutazona, antihistaminicele, antiepilepticele și sărurile de aur. Tabelul S.H. XIII cuprinde substanțele capabile să producă agranulocitoza. Se știe azi că agranulocitoza apare independent de structura chimică și în mare măsură și de cantitatea medicamentelor aplicate, admitîndu-se o anumită predispoziție a unui individ pentru reacții de hipersensibilizare. Această observație a sugerat *geneza alergică* a agranulocitozei. În acest sens pledează unele date: folosirea repetată a unui medicament poate acționa sensibilizant (combinarea medicamentului ca haptene cu o proteină serică sau granulocitară realizează un antigen complet); substanța alergenă are o certă specificitate; gravitatea tabloului clinic este independentă de doza folosită, iar sindromul este relativ independent de natura substanței; posibilitatea transferului hipersensibilității medicamentoase

Tabelul S.H. XIII

Medicamente ce pot produce depresiuni medulare

Analgetico Antipiretice	Sedative Antiepileptice	Antihistaminice	Substanțe tireostatice	Tuberculostatice și antibiotice	Alte substanțe chimioterapice	Diverse
Amidopirina (piramidonul) Novalginul Irgapirinul Fenilbutazona și derivații săi Fenacetina Criogenina	Hidantoinele Fenobarbitalul Amitalul Barbituricele	Fenotiazinele Piribenzaminele Clorpromazina	Tiouracilul (metil-, propil-) Metimazolul (metilmercaptoimidazol) Carbimazolul	Tiosemicarbazone, H.I.N. Streptomicina Sulfamidele (inclusiv inhibitorii de carboanhidrază) Sulfamidele antidiabetice Penicilina Cloramfenicolul	Derivați de As (arsenobenzoli, Salvarsan) Săruri de aur și bismut Diuretice mercuriale Hidralazina Iodolohidroxichinolina Procainamida	DDT Dinitrofenol

prin proba Prausnitz-Küstner; scăderea complementului seric în primele faze ale granulocitopeniei. Totuși, nu în toate cazurile de agranulocitoză se poate descoperi intervenția unui medicament sau a unei alte substanțe. Astfel de situații se întâlnesc într-o proporție ce variază între 20 și 40% din cazuri.

Patogenie. Se admite un mecanism imunoalergic, datorit apariției unor anticorpi antileucocitari aglutinanți, care duc la o rapidă distrugere a granulocitelor în plămîn, ficat și splină. Astfel de anticorpi antileucocitari pot fi puși în evidență la majoritatea cazurilor de agranulocitoză prin tehnica de aglutinare leucocitară (Dausset). În formele severe se admite suplimentar intervenția unui mecanism toxic direct medular, sub forma unei „crize anafilactice a țesutului mieloid“, produsă de reacția antigen-anticorp la acest nivel.

Simptomatologie. Se descriu forme *acute* și *cronice*.

În *formele acute*, debutul este brutal și se aseamănă cu tabloul clinic al unui șoc anafilactic. Apar febră, frisoane, cefalee, greață și vărsături, dispnee, artralгии, colaps circulator. În zilele următoare apar ulcerații și necroze, mai ales în cavitatea bucală, faringe, pe gingii, limbă, buze, pe mucoasa conjunctivală, în regiunile anală și vulvară. Se formează uneori depozite pseudodifterice, murdare, pe amigdale. Procese ulcerative se semnalează uneori și pe esofag, stomac și intestine. Mai rar se produc necroze ale pielii sau icter. Pot să se ivească adenopatii satelite proceselor ulcero-necrotice infectate. Aceste forme acute pot evolua în câteva zile spre exitus, dar frecvent se pot restabili integral în scurt timp.

În *formele cronice*, aspectul clinic este mult mai atenuat, debutul este insidios, cu fenomene generale nespecifice, ca oboseală, inapeten-

ță, meteorism, diaree, cefalee, febră moderată, neregulată, prelungită și cu o evoluție adesea ondulatorie, în pușeuri. Și aceste forme pot evolua favorabil spontan, dar uneori se întâlnesc treceri spre panmieloftizie.

Modificările hematologice sînt caracteristice și se instalează rapid. Numărul de leucocite este adesea sub 2000, ajungînd la cîteva sute pe mm³. Dominantă este granulocitopenia, care este de 1—2%. Limfocitele și monocitele pot fi crescute. Neutrofilele prezintă frecvent o deviere stîngă, mergînd pînă la mielocite. Se observă uneori leziuni toxice, alterări nucleare, vacuolizare citoplasmatică. Eozinofilele rămîn constante numeric, alteori cresc. Foarte importantă este lipsa eritrocitopeniei și a trombocitopeniei.

În *măduva hematopoietică* hipocelulară se constată, de obicei, o inhibiție a maturării granulocitare. Precursorii leucocitari scad anterior leucopeniei periferice. Se găsesc aspecte foarte variate — de la o deviere stîngă a mielopoiezei, pînă la predominanța metamielocitelor, a mielocitelor, chiar și a promielocitelor, și uneori aspecte aplazice. Lipsesc complet formele mature. În schimb, elementele celulare ale seriei eritropoietice sînt bine reprezentate, ca și megacariocitele. Frecvent cresc celulele reticulare, limfoide și plasmatică, interpretate ca semnele unui efort regenerativ al celulelor „stem“. În fazele reparatorii apar adesea numeroase celule mononucleare limfatice, pretînd la confuzii cu o leucoză limfatică cronică.

Există și forme medulare hiperplastice, cu măduvă foarte bogată în celule imature mielopoietice. Aspectul medular poate evolua de la cel aplazic la cel hiperplazic, fără a permite un prognostic. În formele medulare aplazice vindecarea este perfect posibilă, după cum în cele hiperplazice evoluțiile severe și letale nu sînt

excluse. Ameliorarea aspectului medular este de obicei rapidă, măduva redevine bogată și matură în câteva zile.

Diagnosticul pozitiv al agranulocitozei se bazează pe aspectele sanguin și medular, combinate cu apariția proceselor ulcero-necrotice ale mucoaselor; deseori există argumentul anamnestice al contactului cu un medicament folosit în mod repetat, față de care s-a dezvoltat o hipersensibilitate, ceea ce se poate obiectiva prin reacția de aglutinare leucocitară menționată.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu diferite afecțiuni însoțite de infecții faringiene (difterie, angina Plaut-Vincent, angina din mononucleoza infecțioasă). Dificilă este delimitarea față de leucozele acute aleucemice, care au manifestări clinice și chiar hematologice foarte asemănătoare, dar sînt de obicei însoțite și de eritro- și trombocitopenii. Panmieloftizia interesează global toate seriile hematopoietice. Unele boli infecțioase leucopenice (febra tifoidă, tuberculoza miliară, bruceloza, parotidita epidemică, malaria) au o simptomatologie clinică diferită și nu ajung de obicei la valorile leuco- și granulocitopenice din agranulocitoză.

Evoluția agranulocitozei tipice este acută. Instalarea leucopeniei se poate produce în câteva ore, alteori abia în câteva zile. Vindecarea se anunță printr-o normalizare a cifrei limfocitare, urmată de creșterea granulocitelor, uneori excedentară (sub forma unei reacții leucemoide), în câteva zile normalizîndu-se formula sanguină. Evoluții grave, letale, se observă și azi, survenind mai ales prin complicații septice (pneumonii) și hemoragice. Astfel de evoluții se întîlnesc îndeosebi la vîrstnici. Forme cu leziuni importante necrotice și infecții grave pot să se vindece rapid dacă regenerarea granulocitară este bună. Uneori, persistă o leucopenie; aceste cazuri tind

la recidive. Rareori se întîlnesc forme cu evoluție cronică, de ani de zile, cu puseuri repetate, care se pot vindeca.

Prognosticul agranulocitozei a fost mult ameliorat de tratamentul cu antibiotice și corticosteroizi. Mortalitatea se situează, potrivit datelor recente, între 5 și 10%.

Tratamentul are ca obiectiv principal stricta înlăturare a acțiunii agentului nociv declanșator și evitarea profilactică a contactului ulterior cu acesta, deoarece orice nou episod granulocitopenic agravează mult evoluția și reduce răspunsul terapeutic. De aceea, se va evita polipragmazia, iar orice medicație se va limita la indicațiile cele mai stricte.

Printre medicamentele utile în primul rînd se află *antibioticele*, care au ameliorat decisiv prognosticul agranulocitozei, protejînd pacienții în perioadele de risc infecțios și combătînd stările septice grave. Se evită orice antibiotic care poate fi incriminat el însuși ca factor etiologic al bolii. Alegerea se face după criteriul examenului bacteriologic și al sensibilității germenului. Principial se evită Cloramfenicolul, care trebuie rezervat doar situațiilor rare, cu indicație vitală. În lipsa unor indicații de laborator, se folosește inițial Penicilina sau derivații săi (Ampicilina, Oxacilina, Cloxacilina). Terapia antibiotică se continuă pînă la creșterea cifrelor leucocitare, după care se reduc progresiv dozele.

Corticosteroizii se folosesc paralel cu antibioticele; ei pot bloca reacțiile alergice și au probabil un efect stimulator al granulocitopoiezei. Dozele zilnice se orientează după gravitatea bolii și variază între 40 și 100 mg Prednison. După aplicarea lor, aspectul medular se ameliorează rapid. Formele cu măduvă bogată răspund mai bine decît cele cu aspect mieloic hipoplazic sau aplazic. În formele cronice, corticosteroizii vor fi folosiți cu prudență,

datorită riscului unor complicații infecțioase. În unele forme severe vor fi necesare în primele zile transfuzii de sânge proaspăt sau de suspensii leucocitare. Acidul folic și vitaminele grupului B nu au efecte convingătoare. Importante sînt unele măsuri profilactice de ordin igienic: îngrijirea atentă a bolnavului, evitarea escarelor, purtarea de măști de tifon și de mănuși sterile, evitarea vizitelor, îngrijirea cavității bucale și profilaxia infecțiilor fungice.

ALTE FORME DE AGRANULOCITOZĂ

În afara formelor cu mecanism predominant *alergic*, există agranulocitoze în care domină *factorul toxic*. Astfel de agranulocitoze toxice au fost observate după Cloramfenicol, tireostatice, hidantoine, citostatice, săruri de aur, sulfamide și derivați de anilină. Ele apar, spre deosebire de forma alergică, în dependență de doza și durata aplicării substanței toxice.

GRANULOCITOPENIILE PRIN IZO- ȘI AUTOANTICORPI

Sînt analoge anemiilor auto-imun-hemolitice și trombocitopeniilor auto-imune. Apar uneori în colagenoze, în special în lupusul eritematos diseminat, artrita reumatoidă, sarcoidoze și tuberculoza splinei, mai rar în hepatita epidemică, rubeolă și mononucleoză. Mai frecvent ele însoțesc procesele

proliferative maligne ale țesutului hematopoietic și limforecticular (leucoze acute și cronice, mielom, limfosarcom, boala Hodgkin). În aceste boli ele pot fi produse și prin procese de izoimunizare, datorită repetatelor transfuzii sanguine.

NEUTROPENIA „SPLENOPATICĂ“

O neutropenie „splenopatică“ (Wiseman, Doan) s-a semnalat sporadic în relație cu variate splenomegalii (forme „secundare“), dar și ca sindrom primar.

AGRANULOCITOZA CICLICĂ (neutropenia periodică)

Este rară și constă în granulocitopenii ciclice, cu durată de 2—8 zile, survenind la intervale regulate de 20—22 de zile (cu limite între 14 și 45 zile), apărînd de obicei din copilărie, cu fenomene clinice reduse, simptome generale, uneori infecții moderate ale suprafețelor mucoase. Sindromul este produs prin reducerea granulocitopoiezei, și nu prin distrugere periferică.

Etiopatogenia nu este clarificată. Se admit factori genetici — o transmitere autozomal-dominantă. O boală similară s-a descris la cîini. Rare cazuri de granulocitopenii ciclice au fost descrise și la femei, în corelație cu nivelul ciclic al hormonilor sexuali.

PANMIELOFTIZIA

(Sinonime: anemie aplastică; panmielopatie; aplazie medulară; pancitopenie; insuficiență medulară)

Termenul de *panmieloftizie* trebuie rezervat stărilor aplazice globale ale măduvei hematopoietice, în care sînt implicate toate cele 3 sisteme celulare medulare: eritrocitul, granulocitul și trombocitul. Grupul de afecțiuni care fac parte din acest cadru este înrudit clinic, dar diferă din punct de vedere etiologic și, probabil, și patogen. Frecvența panmieloftiziei, considerată boală rară, pare a fi într-o netă creștere în ultimele decade, fapt care se pune pe seama unor factori poluanți (raze ionizante) și îndeosebi a abuzului de medicamente. Apare la orice vîrstă și interesează în mod egal ambele sexe.

Etiologia panmieloftiziei este neunitară. Se cunosc azi factori exogeni multipli care pot declanșa procese aplazice medulare. Rămîne un număr tot mai redus de cazuri la care nu se poate descoperi un factor etiologic și pentru care trebuie menținut, deocamdată, termenul de forme *idiopatice*. Dintre acestea, formele constituționale, familiale sînt cele mai reprezentative. Cea mai cunoscută entitate este *panmielopatia de tip Fanconi*, care apare la copii, excepțional la adulți și care prezintă anomalii

structurale cromozomiale. Pancitopenia este constant combinată cu variate malformații scheletice, dextropoziția cordului, microcefalie, anomalii pigmentare, uneori cu deficit de hexokinază în celulele sanguine. Rareori evoluează spre o leucoză.

Aspecte panmielopatice s-au descris în *hemoglobinuria paroxistică nocturnă*.

În evoluția unor panmielopatii, uneori a fost observată apariția unor *hemoblastoze maligne*, îndeosebi leucoze acute, după intervale variind de la săptămîni la ani. Constatarea se referă atît la formele idiopatice de panmieloftizie, cît și la cazurile de panmielopatii cu etiologie cunoscută (Fenilbutazonă, benzol, Cloramfenicol).

Între sindromul aplazic medular și „stările preleucemice” există relații apropiate, încă insuficient cunoscute. Noxe similare pot provoca ambele procese (raze ionizante, benzol).

Relația dintre *timom* și *panmielopatie* a fost semnalată adesea. Forma cea mai frecventă de aplazie satelită timomului este aplazia pură eritroblastică, pe cînd panmieloftizia apare doar în 5—10% din timoame. Orice anemie reticulocitopenică și orice pancitopenie neclară și mai ales eritro-

blastopenia pură impun obligația de a căuta existența unui timom, deoarece exereza tumorii duc în peste 25% din cazuri la restaurarea hematopoiezei.

Dintre *factorii etiologici* binecunoscuți, care produc în mod *obligatoriu* aplazii medulare globale, trebuie menționate în primul rând *razele ionizante*, care la doze globale de *iradiere acută* de peste 200 rad declanșează sindromul hematologic acut de iradiere, cunoscut de la exploziile atomice de la Hiroshima și Nagasaki sau de la accidente produse la reactoare nucleare. Majoritatea *citostaticelor* (alchilante, antimetaboliți, antibiotice citostatice, alcaloizi de *Vinca rosea*) produc în anumite doze leziuni aplazice medulare, interesând mai ales compartimentul celular proliferativ, mai puțin *pool-ul* celulelor „stem” pluripotente în repaus, care asigură — la suprimarea acțiunii citostatice —, regenerarea hematopoiezei după 1—4 săptămâni.

Benzolul și derivații săi produc cu regularitate la expunere cronică (nu acută!) mielopatii globale aplastice.

Dintre *factorii facultativi etiologici* trebuie amintite *dozele mici de raze ionizante*, răspunzătoare pentru aplaziile medulare ale radiologilor și bolnavilor cu spondilită anchilozantă, iradiată cronic.

Un loc deosebit de important îl ocupă unele *medicamente* a căror relație cu panmielopatia a devenit tot mai clară în ultimii ani. În fruntea acestor substanțe medicamentoase se află, după toate statisticile recente, *Cloramfenicolul*, folosit în mod abuziv în perioada următoare descoperirii sale. Incidența accidentelor aplazice este foarte ridicată, ajungând pînă la 40—50% după unii autori. Datorită alarmei date, riscul aplaziei a scăzut în anii recenți la 1 : 20 000—30 000. Au fost descrise *forme ușoare*, reversibile, și *forme grave*, letale, în raport cu doza globală de Cloramfenicol admi-

nistrată. Recent însă s-au descris mielopatii grave, în parte letale, independente de doza de Cloramfenicol, care au apărut la intervale de săptămîni sau luni după folosire. De aceea utilizarea acestui antibiotic trebuie să se facă cu maximă prudență și numai cu indicație vitală.

Printre substanțele care pot declanșa *cu certitudine* panmieloftizie mai trebuie menționați derivații arseno-benzenici, sărurile de aur, atebrina, anticonvulsivele de tipul hidantoinei.

Medicamentele care pot provoca *probabil* aplazii medulare, la care relația de la cauză la efect nu este certă, sînt antihistaminicele, antidiabeticele orale (Sulfoniluree), Fenilbutazona, antibioticele (Streptomicina, Penicilina, Tetraciclina), diureticele de tipul Acetazolamiei și Clorotiazidei, sulfamidele, unele tuberculostatice (H.I.N., Tiosemicarbazona), tireostaticele de tipul mercaptoimidazolului și unele insecticide (hexaclorciclohexanul și, eventual, DDT).

Relația panmielopatiilor cu infecțiile, mult relevantă în trecut, nu s-a confirmat. Se pare că infecțiile sînt mai ales epifenomene, decît factori primari în procesele aplazice. Recent s-a semnalat frecvența crescută a panmieloftiziei în evoluția sau consecutiv unor *hepatite epidemice*. Sporadic cazuri de panmielopatii au fost observate în asocierea cu insuficiența hipofizară, hipogonadismul, sarcina.

Patogenia panmieloftiziei nu pare a fi unitară. S-au emis opinii variate speculative asupra unor mecanisme inflamatorii, imunologice, toxice, neoplazice, dar o explicație patogenetică bine fundamentată lipsește încă.

Simptomatologie. Manifestările subiective și obiective derivă din asocierea anemiei, trombocitopeniei și granulocitopeniei.

În formele *cronice*, pe primul plan anamnestice apare simptomatologia anemiei: astenie progresivă, cefalee, ame-

țeli, palpitații, dispnee, slăbire. Acest fapt nu înseamnă că procesul patologic afectează în primul rînd eritropoieza. Scăderile moderate leucocitare și trombocitare din fazele incipiente nu produc tulburări decît atunci cînd devin accentuate și cînd se adaugă tulburări hemoragipare și predispoziția la infecții. Adesea o leucopenie, mai rar o trombocitopenie, poate preceda cu mult timp instalarea tabloului complet al bolii. În anamneză este necesar să se insiste asupra unor date referitoare la infecții precedente, expuneri la toxice (îndeosebi medicamente) și la raze ionizante. Obiectiv se constată paloarea tegumentelor și a mucoaselor, slăbire și semnele unei diateze hemoragice. Acestea sînt produse îndeosebi de trombocitopenie și au un aspect mai amplu: pe lîngă peteșii, apar hematoame cu tendință la suprainfecție, ulceratii hemoragice bucale, gingivoragii și epistaxis, uneori hemoragii viscerale (digestive, renale). Manifestările hemoragipare sînt pe prim-plan în formele cu evoluție rapidă și pot crea confuzie cu o leucoză acută. Infecțiile cele mai variate, de obicei localizate, apar în cavitatea bucală și nazofaringe. Pneumonii și septicemii cu germeni gramnegativi (b. coli, piocianic) sau candidioze pot agrava evoluția.

Examenul de laborator. Pancitopenia este caracteristică formelor evolute de panmieloftizie. Anemia are caracter normocrom: în formele cronice se întîlnește uneori macrocitoză. Numărul de reticulocite este scăzut în mod absolut (sub 5‰), pînă la dispariția completă din periferia sanguină. Cifra trombocitelor este constant redusă (sub 30 000), mai ales în formele acute, în care acestea pot dispărea.

În unele forme cronice, trombocitele se mențin mult timp la valori normale. Granulocitopenia este constantă, cifra se situează în jur de 1 000/mm³.

Se remarcă o moderată deviere stîngă a neutrofilelor; uneori apar metamielocite. Existența unei limfocitoze relative, uneori apreciabilă, poate crea confuzia cu o proliferare limfatică. Cazurile cu limfocitopenie sau alimfocitoză par să constituie forme speciale de aplazie medulară.

Examenul medular arată — în stadiile finale ale bolii — o atrofie a parenchimului hematopoietic, adesea cu transformarea în măduvă grasă; uneori, se mai găsesc insule de țesut hematopoietic. În unele intoxicații cronice cu substanțe mielotoxice (de exemplu benzol) se pot întîlni aspecte hiperplastice. În formele acute apar necroze medulare; în cele cronice, atrofia medulară se asociază cu hiperplazia țesutului gras, celularitatea este redusă și reprezentată îndeosebi de celule limfoide, reticulare, plasmocite și mastocite. Dintre rarele celule hematopoietice, cele ale seriei roșii sînt relativ mai bine păstrate, granulocitele și megacariocitele sînt extrem de rare sau absente. În unele cazuri apar proliferări nodulare cu celule limfactice, în altele proliferări fibroblastice, pretînd la confuzii cu limfoproliferările sau osteomielifibroza. O situație specială o reprezintă cazurile cu *măduvă hipercelulară, bogată*, mai ales în stadii inițiale ale bolii, care impun controale repetate în diferite zone scheletice și, uneori, revizuirea diagnosticului de panmieloftizie. Panmielopatiile cu măduvă bogată corespund clinic unor pancitopenii severe și sînt însoțite de eritropoieză inefficientă. Acestea necesită transfuzii repetate și sînt privite de unii autori ca „preleucemie”, unele cazuri avînd evoluție malignă.

Diagnosticul panmieloftiziei nu este ușor. Un aspect clinic și chiar hematologic foarte apropiat îl au unele leucoze acute aleucemice. Examenul medular (biopsio) repetat, făcut în diferite zone osoase, este decisiv. Multe alte citopenii secundare, cu cauze cunos-

cute și cu „măduva săracă”, trebuie eliminate (mielofibroza, metastazele medulare neoplazice, bolile de sistem proliferative, limfoamele maligne, tezaurismozele, pancitopeniile splenogene), unele infecții (tuberculoza miliară, septicemia cu fungi, malaria). Probleme diagnostice mai grele apar la bolnavii cu „măduvă plină”, la care nu a apărut încă aplazia seriei granulo- și trombocitare, care trebuie urmăriți sistematic.

Evoluție și prognostic. Panmieloftizia poate evolua ca o boală acută, cu mers rapid și sfârșit letal, dar poate avea un debut insidios și o evoluție prelungită de câțiva ani, cu remisiuni clinice îndelungate. Există cele mai variate modalități evolutive. Unele forme acute sînt integral reversibile, altele se cronicizează. Copiii cu panmielopatii dobîndite au un prognostic mai favorabil (50% remisiuni) decît adulții. Indicii favorabili la formele infantile sînt cifra reticulocitară ridicată și prezența hemoglobinei fetale (>400 mg/100 ml).

Formele acute apar mai ales la copii și tineri și debutează de regulă prin sindrom hemoragic sever. Formele cu debut insidios și evoluție cronică au un prognostic mai favorabil — exceptînd cazurile care evoluează cu recidive, progresiv, la care în fazele finale domină manifestările hemoragipare grave, care sînt și cauzele obișnuite de moarte. Formele cronice cu evoluție stabilă, care necesită terapie substitutivă sanguină sistematică, fac complicații legate de terapie (hepatită serică, incidente hemolitice transfuzionale, hemosideroză). Statisticile arată că după 1 an de la debutul bolii supraviețuiesc între 30 și 60% din cazuri. Prognosticul este deci greu de stabilit; indicii nefavorabile sînt: debutul acut, diateza hemoragică severă și aplazia intensă medulară.

Tratamentul panmieloftiziei are ca prim obiectiv îndepărtarea agentului toxic care este în relație cu boala. În

continuare, pacientul trebuie ajutat să treacă peste fazele citopenice prin substituție sanguină sau derivați de sînge (leucocite, trombocite), pînă la o eventuală remisiune spontană. Indicația pentru administrarea de sînge sau hematii spălate apare cînd valorile hemoglobinei scad la 6—7 g% și se ivesc manifestări clinice legate de anemie. Se vor stabili la fiecare pacient în parte intervalele optime ale transfuziilor (orice exces implicînd riscul hemosiderozei și al hepatitei serice). Diateza hemoragică se combate prin administrare de concentrate trombocitare, repetată la intervale de 2—6 zile în fazele hemoragice, cu atenție la apariția izoimunizării, cînd va fi necesar să se recolteze sînge de la rude apropiate sau donatori indicați de grupa sanguină și Rh. Uneori va fi necesar să se folosească suplimentar fibrinogen, fracțiunea I Cohn și inhibitori ai fibrinolizei. Administrarea corticoizilor în doze medii (0,5 mg Prednison/kilocorp/zi) reprezintă un auxiliar prețios pentru controlul hemoragiilor.

În ceea ce privește combaterea infecțiilor, nu se vor aplica antibiotice în mod profilactic, ci doar cu indicație cît mai exactă și în doze suficiente, evitînd Cloramfenicolul și antibioticele cu spectru larg (pentru riscul enteritei stafilococice și al infecțiilor fungice). În anumite situații va fi necesară și o profilaxie hidrazidică a reactivării unei tuberculoze în cursul corticoterapiei prelungite. La pacienții cu un număr de granulocite sub $200-300/\text{mm}^3$ sînt importante măsurările profilactice de ordin igienic (izolare, evitarea vizitelor, portul măștilor de tifon, mănușilor sterile). Cu toate că pînă în prezent nu există mijloace eficiente de restabilire a funcției medulare alterate, se folosesc azi variate medicamente „medulostimulatoare”, cu rezultate încurajatoare.

Corticosteroizii (Prednisonul) se aplică pe scară largă, în doze de 50—100 mg/zi, pe perioade de 3—4 săptămîni; doze mai mici și prelungite par a fi inutile, dacă în acest interval nu s-au obținut efecte pozitive. Efectele sînt favorabile la formele cu măduvă bogată. Uneori, corticoizii permit spațierea transfuziilor sanguine.

Hormonii androgeni și anabolizantele (îndeosebi metiltestosteronul) au efecte bune și produc remisiuni, mai ales la copii. În general, rezultate favorabile apar la 20—50% din cei tratați, după un interval de 2—3 luni. Dozele folosite sînt de 300—600 mg Testosteron/săptămîină sau de 1—3 mg Metenolon sau Oximetolon/kilocorp. Alte substanțe folosite, fără ca să existe argumente pentru eficiența lor

practică, sînt: cobaltul, acidul folic, grupul vitaminelor B.

Transplantul medular, încercat mai ales în fazele acute de boală (accidente nucleare), pare a fi de oarecare folos, dar nu este încă realizabil pe scară largă, rămînînd rezervat viitorului, cînd bariera histocompatibilității va putea fi controlată.

Nu există fundamente teoretice ca *splenectomia* să amelioreze funcția medulară. În unele cazuri de boală însă ea poate prelungi durata de viață a eritrocitelor, îndeosebi la bolnavii la care hemosideroza transfuzională sau episoadele inflamatorii recurente au dus la splenomegalie și hipersechestrare celulară. Ea rămîne însă o indicație extremă, distinctă formelor cu pancitopenii necontrolabile, cu condiția ca măduva să nu fie total aplazică.

SINDROAMELE HEMORAGICE

Sindroamele (diatezele) hemoragice sînt stări patologice însoțite de sîngerări. Acestea interesează structurile de acoperiș ale organismului (pielea, mucoasele), dar și țesuturile și organele (mușchi, articulații, viscere). Sindroamele hemoragice exprimă o alterare a procesului normal al *hemostazei*. Aceasta reprezintă un mecanism homeostatic complex, care asigură menținerea integrității receptaculului vascular, reparația pereților acestui receptacul și fluiditatea conținutului său — sîngele. Hemostaza se realizează prin sinergismul dintre factorul vascular, trombocite și factorii plasmatici ai coagulării. Interacțiunea acestora asigură funcția de barieră a peretelui vascular, care permite trecerea în dublu sens a substanțelor nutritive, cataboliților, a apei și electrolitilor, fără a permite însă extravazarea sanguină. O tulburare monovalentă sau polivalentă a acestor trei componente ale hemostazei poate să determine o diateză hemoragică. Dereglările polare, extreme, ale procesului de hemostază sînt reprezentate, pe de o parte, de insuficiența hemostazei (prin deficit de coagulare sau exces de fibrinoliză, ceea ce este sinonim cu diateza hemo-

ragică) și, pe de altă parte, de excesul de coagulare sau insuficiența fibrinolizei (realizînd variatele aspecte ale bolii tromboembolice).

Fiziopatologia și explorarea hemostazei. În hemostază se disting *trei etape*:

- a) *hemostaza primară* (timpul endotelioplachetar);
- b) *coagularea* (timpul plasmatic);
- c) *fibrinoliza* (care asigură permeabilizarea vasului obstruat și recuperarea funcției sale).

Secvența cronologică a hemostazei se amorsează în momentul lezării unui vas: se produce o vasoconstricție reflexă pasageră prin acțiunea serotoninei de pe trombocite și o compresiune a vasului datorită extravazării plasmiei. Pe suprafața denudată a colagenului plăgii aderă rapid trombocitele, eliberînd catecolamine, factor 3 și ADP, care declanșează agregarea reversibilă a trombocitelor; prin Ca^{2+} , fibrinogen și factorul Willebrand se produce apoi agregarea ireversibilă, asigurîndu-se etanșeitătea provizorie a vasului (trombul alb, trombocitar). Concomitent se eliberează factori procoagulanți, îndeosebi *tromboplastină*. Aceasta provine parțial din surse en-

dogene (sînge) și asigură mecanismul *intrinsec*, lent, al coagulării, care începe prin activarea factorului XII (Hageman) în contact cu substanțe cu încărcătură negativă.

O a doua sursă de tromboplastină este cea tisulară, *exogenă*, care asigură

mechanismul *extrinsec* și rapid al coagulării. Sub acțiunea celor două forme de tromboplastină (trombokinază), protrombina este transformată în trombină prin activarea succesivă a unor factori plasmatici („teoria cascadei coagulării” — McFarlane) (fig. S.H.2).

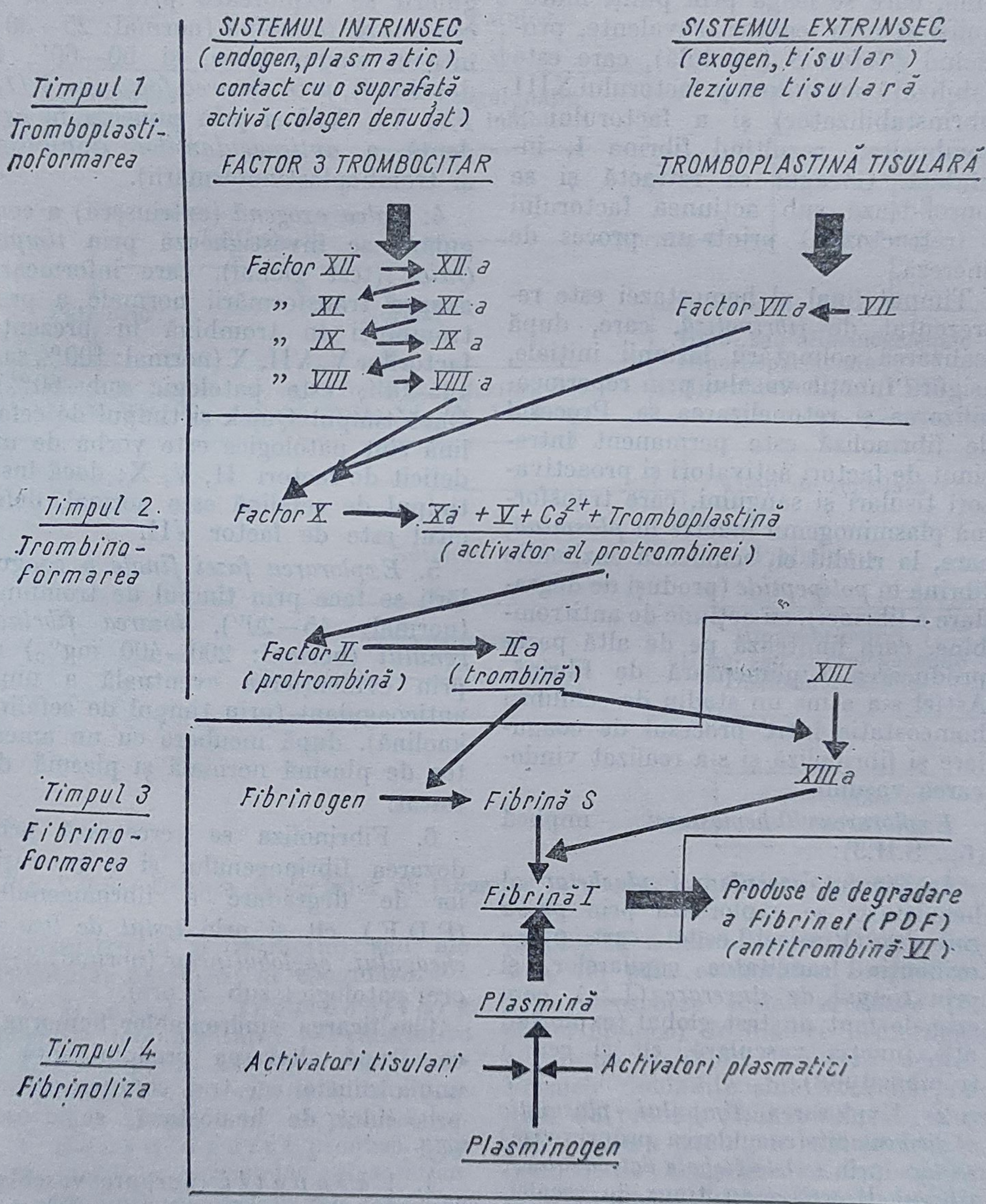


Fig. S.II. 2. — Schema coagulării și fibrinolizei.

Sub acțiunea trombinei, fibrinogenul este transformat în fibrină prin scindarea a două legături de tip arginină-glicină din molecula de fibrinogen, rezultând două fibrinopeptide (A și B); se formează monomere de fibrină, care se leagă prin punți hidrogenice și prin legături covalente, producând *fibrina S* (solubilă), care este stabilizată sub influența factorului XIII (fibrinstabilizator) și a factorului 9 trombocitar, rezultând fibrina I, insolubilă. Cheagul se retractă și se consolidează sub acțiunea factorului 8 (retractozim) printr-un proces de sinereză.

Timpul final al hemostazei este reprezentat de *fibrinoliză*, care, după realizarea colmatării leziunii inițiale, asigură funcția vasului prin repermeabilizarea și retunelizarea sa. Procesul de fibrinoliză este permanent întreținut de factori activatori și proactivatori tisulari și sanguini, care transformă plasminogenul inactiv în *plasmină*, care, la rîndul ei, scindează enzimatic fibrina în *polipeptide* (produși de degradare a fibrinei), cu acțiune de antitrombine, care limitează pe de altă parte producerea suplimentară de fibrină. Astfel s-a atins un stadiu de echilibru homeostatic între procesul de coagulare și fibrinoliză și s-a realizat vindecarea vasului.

Explorarea hemostazei implică (fig. S.H.3):

1. *Timpul vascular și plachetar* al hemostazei se explorează prin *proba garoului* (Rumpel-Leede), care poate evidenția fragilitatea capilarelor, și prin *timpul de sîngerare* (T.S.), care este de fapt un test global (explorînd atît funcția vasculară, cît și cea a trombocitului).

2. *Explorarea timpului plasmatic al hemostazei* (coagularea propriu-zisă) se face prin *testele globale de coagulare*: timpul Howell (sau timp de recalcifiere), folosind plasmă oxalatată și recalcifiată (normal: 1'3"—2'30"), care

este puțin sensibil; prin *timpul de cefalină-kaolină*, foarte fidel (normal: 50—70"); prin *timpul de coagulare Lee-White* în eprubetă (normal: 10—12'); prin *testul de toleranță la heparină*.

3. *Calea endogenă* (intrinsecă) a coagulării se explorează prin *timpul de consum de trombină* (normal: 25—30", într-un singur timp, și 50—60", în doi timpi), prin *dozarea factorilor VIII, IX, XI, XII* și prin punerea în evidență a *anticoagulanților* (inhibitori ai tromboplastinoformării).

4. *Calea exogenă* (extrinsecă) a coagulării se investighează prin *timpul Quick* (test global), care informează asupra transformării normale a protrombinei în trombină în prezența factorilor V, VII, X (normal: 100% sau 12—14"; este patologic sub 60%). Dacă timpul Quick și timpul de cefalină sînt patologice este vorba de un deficit de factori II, V, X; dacă însă timpul de cefalină este normal, deficitul este de factor VII.

5. *Explorarea fazei finale* a coagulării se face prin timpul de trombină (normal: 15—20"), *dozarea fibrinogenului* (normal: 200—400 mg%) și prin evidențierea eventuală a unui anticoagulant (prin timpul de cefalin-kaolină), după incubare cu un amestec de plasmă normală și plasmă de testat.

6. Fibrinoliza se cercetează prin dozarea fibrinogenului și a produșilor de degradare a fibrinogenului (P.D.F.), cît și prin *testul de liză a cheagului euglobulinelor* (normal: 3—6 ore; patologic: sub 2 ore).

Clasificarea sindroamelor hemoragice. După alterarea predominantă a unuia dintre cei trei componenți ai procesului de hemostază, se deosebesc:

1. *Vasopatii* (purpure vasculare), datorite modificărilor patologice ale peretelui vascular (modificări de

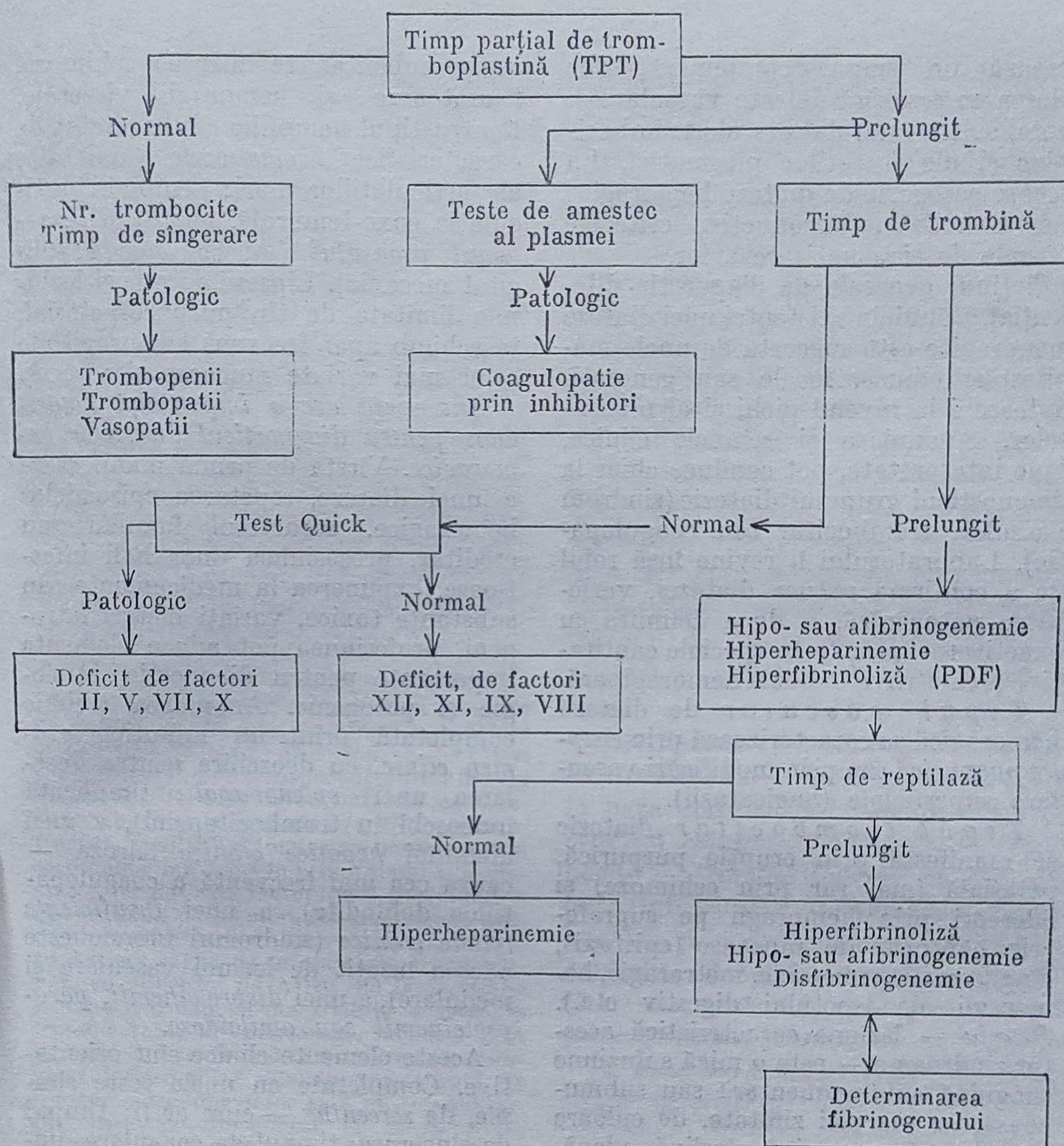


Fig. S.H.3 — Ordinea explorărilor de laborator în diagnosticul diatezelor hemoragice.

vasoconstricție și retracție) sau ale sistemului extrinsec al coagulării.

2. *Diateze trombocitare* (purpura trombocitare) — *cantitative* (trombocitopenii) sau *calitative* (trombocitopatii) —, datorite deficitului procoagulant și vasoactiv al plachetelor.

3. *Coagulopatii* produse prin tulburări ale proceselor plasmatiche, fie prin lipsa de factori sau creșterea

patologică a inhibitorilor acestor factori, fie prin exagerarea fibrinolizei.

Se deosebesc forme *ereditare* (de obicei cronice) de diateze hemoragice și forme *dobîndite* (deseori acute). Formele dobîndite sînt frecvent produse de procese *imunopatologice*, care pot interesa vasul, trombocitele sau factorii de coagulare. Există *forme pure* de diateze hemoragice, care inte-

resează un singur component, dar adesea se combină defecte vasculare și trombocitare sau defecte ale trombocitelor și ale factorilor plasmatici. La fiecare categorie de diateze hemoragice vor fi redată, introductiv, criteriile actuale de sistematizare a lor.

Noțiuni generale de diagnostic diferențial. Bănuiala existenței unei diateze hemoragice este sugerată de unele manifestări clinice, locale sau generale, îndeosebi la nivelul pielii și al mucoaselor. Anamneza și semnele clinice, bine interpretate, pot conduce chiar la diagnosticul grupului diatezic (sindrom vascular, trombocitar sau coagulopatic). Laboratorului îi revine însă rolul de a confirma natura diatezei, varietatea patogenică, și de a delimita cu exactitate — prin teste speciale cantitative și calitative — boala hemoragipară.

Tipul vascular de diateză hemoragică se caracterizează prin *erupție purpurică* sau prin modificări vasculare superficiale (angiectazii).

Tipul trombocitar diatezic se manifestă prin erupție purpurică, peteșială (mai rar prin echimoze) și adeseori prin hemoragii pe suprafețele căptușite de mucoase (epistaxis, gingivoragii, hematurie, metroragie, hemoragii ale tractului digestiv etc.). *Peteșia* — leziune caracteristică acestor sindroame — este o mică sufuziune sanguină subtegumentară sau submucoasă, cu margini zimțate, de culoare roșie-brună, simetrică, declivă, plană, care nu dispare la presiune.

Tipul hemofilic, coagulopatic, este dominat de sufuziuni hemo-

ragice subcutanate întinse, echimoze, hematoame și hemoragii viscerale. Pentru tipul hemofilic sînt deosebit de caracteristice *hemartrozele* (mai ales ale articulațiilor mari: genunchi, articulație coxo-femurală, coate) și *hematomul psoasului* (mușchi foarte soliciat mecanic). Lipsesc de obicei leziunile limitate de tip purpuro-peteșial, în schimb apar frecvent hemoragii ale celor mai variate mucoase și viscere.

Anamneza are o importanță hotărîtoare pentru diagnosticul diatezelor hemoragice. Vîrsta de primă manifestare a unei diateze, repetarea episoadelor hemoragice, caracterul familial sau ereditar, precesiunea unor boli infecțioase, expunerea la medicamente sau substanțe toxice, variați factori iatrogeni, profesiunea pot aduce elemente importante pentru diagnostic, etiologie și patogenie. Anamneza trebuie completată printr-un minuțios *examen clinic*, cu deosebire pentru decelarea unei *splenomegalii* (implicată îndeosebi în trombocitopenii), a unei afecțiuni *hepatice cronice* (ciroza — cauza cea mai frecventă a coagulopatiilor dobîndite), a unei *insuficiențe renale cronice* (sindromul uremic este adesea însoțit de leziuni vasculare și medulare), a unei *disproteinemii*, *paraproteinemii* sau *amiloidoze*.

Aceste elemente clinice sînt orientative. Compledate cu unele teste simple, de *screening* — cum ar fi: timpul de sîngerare, timpul de coagulare, numărul de trombocite și un test vascular —, ele ne permit diagnosticul de grup diatezic (tabelul S.H.XIV).

Tabelul S.H.XIV

Teste orientative pentru diagnosticul diatezelor hemoragice

Grupe de boli	Test vascular	Timp de sîngerare	Nr. trombocite	Timp de coagulare
Vasculopatii	+	±	—	—
Trombopatii	+	+	—	—
Trombopenii	+	+	+	—
Coagulopatii	—	—	—	+

+ = alterat
— = normal

Ulterior, vor fi completate prin teste speciale de laborator, pentru diferențierea exactă a variatelor boli hemoragipare.

SINDROAMELE HEMORAGICE TROMBOCITARE

Funcția și explorarea trombocitului. Trombocitul intervine în mod complex în hemostază, participând la ocluzia fizică a vasului lezat (prin realizarea vasoconstricției și procesul de adezivitate → agregare → tromb plachetar), generînd totodată tromboplastina (trombokinaza), necesară pentru amorsarea procesului de coagulare în sistemul intrinsec.

În ultimul timp s-au lărgit mult cunoștințele despre structura, funcția și cinetica trombocitului. El este considerat ca o celulă generatoare de factori de coagulare plachetari (factorii 1—9) și de transport al multor factori plasmatici de coagulare. Datorită conținutului său în trombostenină (o ATP-ază contractilă, similară actomiozinei musculare) și serotonină, intervine în primii timpi ai hemostazei, iar datorită factorului 3 (fosfolipid, o lipoproteină de membrană) accelerează procesul de coagulare. În secvența acțiunii sale se disting: etapa de interacțiune trombocit-vas (cu eliberare de ADP), de interacțiune trombocit-trombocit (adezivitate și agregare trombocitară) și amorsarea coagulării prin factorul 3, contribuind la activarea protrombinei în trombină. Celula specializată în generarea trombocitelor este megacarioblastul, care se transformă în megacariocit matur în 4—5 zile (în măduvă găsindu-se normal 6×10^6 megacariocite/kilocorp), fiecare megacariocit eliberînd între 2 000—7 000 de trombocite; pe zi se produc 20 000—50 000 de plachete/mm³ sînge (dintre care 10—15% provin din megacariocitele pulmonare). Durata de viață a trombocitului este de 5—7 zile. Locul de distrugere este splina, care își poate amplifica funcția trombolitică prin sechestrare trombocitară exagerată.

Posibilități de explorare. În general, în diatezele trombocitare cantitative și calitative, timpul de sîngerare este prelungit, iar timpul de coagulare este normal. Testele vasculare sînt adesea

pozitive. Importante sînt examenele morfologice și cantitative ale seriei trombocitare (aspectul și numărul megacariocitelor medulare și al trombocitelor periferice) și probele de funcționalitate trombocitară (adezivitate, agregare, retracția cheagului, aspectul trombelastogramei). Dintre testele biologice, în trombocitopenii toleranța la heparină este semnificativ prelungită, iar în trombocitopatii consumpția de protrombină este scurtată (prin defect de factor 3), iar timpul de recalcifiere (cu cefalin-kaolină) este prelungit. Recent s-au introdus examene cu marcaj izotopic foarte sensibile, dar pretențioase din punct de vedere tehnic, prin care se pot determina durata de viață și intensitatea sechestrării trombocitelor în splină și ficat.

Clasificarea sindroamelor hemoragice trombocitare. Principiul care stă la baza clasificărilor recente combină criteriul *cantitativ* (numărul de trombocite — trombocitopenii) cu cel *calitativ* (integritatea funcțională — trombopatii) și *etiopatogenic* (congenital — dobîndit). Rezultă o varietate aparentă de sistematizări, care de fapt sînt perfect superpozabile.

În descrierea sindroamelor trombocitare se disting:

1. Diateze trombocitare prin deficit

<i>Cantitative</i>	— producere		
(trom-	— distrugere	pato-	congenitale
cito-	— sechestrare	logice	(rare)
penii)	— pierdere		dobîndite
prin:			(frecvente)

<i>Calitative</i>		
(trombocito-	×	congenitale (frecvente)
patii)	×	dobîndite (rare)

2. Diateze trombocitare prin exces: trombocitoze (trombocitemia esențială hemoragică, coagulopatia intravasculară diseminată)

DIATEZELE TROMBOCITARE CANTITATIVE (TROMBOCITOPENIILE)

TROMBOCITOPENIILE PRIN PRODUCȚIE PLACHETARĂ REDUSĂ SAU DEFECTUOASĂ

TROMBOCITOPENIILE CONGENITALE

Trombocitopeniile congenitale includ unele afecțiuni rare, care se manifestă la nou-născut sau în primii ani de viață. În trombocitopeniile *ereditare*, foarte rare, anomaliile trombocitare nu sînt încă bine elucidate. Se distinge o formă de trombocitopenie legată de sex — **sindromul Wiscott-Aldrich**, care apare numai la băieți și se caracterizează prin triada: trombocitopenie + eczemă + predispoziție la infecții recidivante. Are de obicei un sfîrșit letal, existînd însă și forme mai blînde, cu manifestări clinice reduse și care se ameliorează prin splenectomie. Mamele transmițătoare au adeseori trombocitopenii.

Clinic, la nou-născut apar peteșii, mai rar hemoragii viscerale. Constant apar eczemă și recidive infecțioase (bacteriene, virale sau fungice). S-a constatat incidența crescută a unor proliferări maligne limforeticulare la acești copii. Trombocitele prezintă constant modificări morfologice: sînt mici, inegale, cu granule și glicogen reduse; durata lor de viață este scurtă; uneori există eozinofilie și limfopenie.

Prognosticul este defavorabil, exitul producîndu-se înainte de vârstei de 10 ani.

Terapeutic, corticoterapia are rezultate slabe; splenectomia este utilă, dar urmată adesea de septicemie fatală.

O altă formă de trombocitopenie are transmitere autozomal-dominantă: **anomalia May-Hegglin**. Este rară și se caracterizează prin trombocite gigante, bazofile, sărace în granulații și cu durata vieții scurtată; agregarea trombocitară este defectuoasă, iar factorul 3 trombocitar foarte

reduc. Ar fi o anomalie polifiletică de maturație, deoarece apar anomalii și pe seria granulocitară (corpusculi bazofili Döhle) și eritocitară (anomalii de membrană). Megacariocitele sînt atipice, segmentate, sărace în granulații citoplasmatică. Sîngerările sînt moderate.

Terapeutic, splenectomia este urmată de o creștere a numărului de trombocite, dar hemoragiile persistă; corticoterapia este utilă.

Din același grup mai face parte **anemia constituțională (Fanconi)** — o panmielopatie cu pancitopenie care apare la nou-născut. Inițial domină trombocitopenia, dar după ani de evoluție se instalează pancitopenia. De obicei este asociată cu alte anomalii; copiii mor adesea prin hemoragii.

Terapeutic, hemoglobina și leucopenia se corectează prin corticoizi și Testosteron, trombocitopenia fiind refractară.

O altă afecțiune rară congenitală este **trombocitopenia amegacariocitară** cu malformații congenitale (scheletice, renale, cardiace), aplazia bilaterală a radiusului fiind constantă. Defectul se produce în săptămîna a 6-a, — a 8-a de gestație.

Etiologic, s-au incriminat rubeola, Tolbutamida. Este însoțită deseori de reacții leucemoide și de sferocitoză.

Prognosticul este nefavorabil, 2/3 dintre copii murind înainte de 8 luni.

Terapeutic s-au folosit corticoizii, splenectomia și substituția prin transfuzii de trombocite.

Au mai fost descrise forme de **trombocitopenii congenitale cu deficit de trombopoietină** (asociate cu lipsă de α_2 -globulină) sau în cursul **infecțiilor rubeoloase** ale nou-născuților și, sporadic, trombopenii postnatale la copii ale căror mame au primit **diuretice tiazidice** în cursul sarcinii.

TROMBOCITOPENIILE DOBÎNDITE

Au un cadru etiologic mai bine definit. De obicei sînt secundare, dar patogenetic domină trombocitopenia.

Astfel de forme se întîlnesc în cadrul **anemiei aplastice** — juvenilă sau adultă —, **al hemoglobinuriei paroxistice nocturne** (în care trombocitele au același defect de membrană ca și eritrocitele, dar patogenetic există un deficit de producție trombocitară).

În cadrul **proceselor infiltrative medulare**, întinse spațial, se produc situații mieloftizice; astfel, în carcinoame metastazante, leucoze acute și cronice, limfoame, mielom, tezurismoze, tuberculoza milară poate domina, uneori, sindromul trombocitopenic.

După **iradiere sau folosirea unor citostatice** apar procese mielosupresive, care afectează mai ales precursorii trombocitari, în circulație găsindu-se plachete normale. Acțiune puternic trombopenică are Citozinarabinosida; acțiune moderată: Ciclofosfamida, Metothrexatul, Mercaptopurina, Myleranul; Vincristina are acțiunea trombopenică cea mai slabă.

Unele substanțe au acțiune specifică directă asupra trombopoiezei: *diureticele tiazidice* (acțiune lentă, moderată), *alcoolul* (acțiune reversibilă), *estrogenii* (dau frecvent trombopenii la 3—5 zile după administrare, recuperabile în 2 luni).

Cu toate că mecanismul acestor trombopenii nu este perfect lămurit, sînt indicii că aceste substanțe produc o inhibiție de trombocitopoieză, în raport direct cu doza administrată. Au fost identificate acțiuni toxice directe asupra trombocitelor circulante ale: *Ristocetinei* (antibiotic, azi abandonat), *Heparinei* aplicate i.v. (scade numărul de trombocite cu 17—60%). S-au descris trombocitopenii ciclice la cca 20% dintre femei în perioada

premenstruală, intermenstruală, uneori postmenopauză; un fenomen similar ciclic s-a semnalat și la unii bărbați cu vîrsta peste 50 de ani (la intervale relativ regulate de 28—30 de zile). Cauza nu este cunoscută.

În cadrul unor **afecțiuni cu deficit nutrițional** (de acid folic sau de fier) — cum sînt anemia megaloblastică, anemia feriprivă — pot apărea trombocitopenii, care sînt bine influențate de vitamina B₁₂, acidul folic sau fier.

După **vaccinarea antirujeoloasă** și după **infecții virale** (rubeolă, influență, mononucleoză infecțioasă) apar uneori trombocitopenii cu alterări degenerative megacariocitare.

TROMBOCITOPENIILE PRIN DISTRUGERE PLACHETARĂ EXAGERATĂ

Acestea pot fi: congenitale și dobîndite — neimune și imune.

TROMBOCITOPENIILE CONGENITALE NEIMUNE

Dintre acestea sînt de amintit **trombocitopeniile din cursul eritroblastozei fetale** și cele ale copiilor prematuri (sub 1,7 kg greutate). Uneori severe pot fi trombocitopeniile nou-născuților infectați cu citomegalie, lues, herpes sistemic, toxoplasmoză.

O formă rară congenitală de trombocitopenie, apărînd foarte sporadic și la adulți, o constituie **trombocitopenia asociată cu hemangiomul cavernos gigant** (sindromul Kasabach-Merri), la care se asociază hemangiomul cu trombocitopenie, afibrinogenemie și diateză hemoragică; apare de obicei la sugari și copii mici. Intensitatea manifestărilor clinice datorate trombocitopeniei și afibrinogenemiei

este proporțională cu volumul hemangiomului, în care se petrece un proces de coagulare intravasculară. Exereza tumorii, care este localizată subcutan, pe extremități, ceafă, gât, pe viscere (limbă, ficat, splină, oase), duce la dispariția bolii. Uneori este suficientă radioterapia. Corticoterapia și heparina corectează permeabilitatea vasculară, respectiv procesul coagulopatic de consum.

TROMBOCITOPENIILE CONGENITALE IMUNE

Sînt de menționat, ca fiind reprezentative, **sensibilizările la medicamente** (chinină și derivați barbiturici, sulfamide, hidantoină, Penicilină), care acționează ca haptene, putînd forma antigene complete și afecta fătul, producînd trombocitopenie, urmată uneori de hemoragii fatale intracraniene.

Trombocitopenia neonatală izoimună se produce prin imunizarea mamei contra trombocitelor fetale (analog eritroblastozei fetale). Apare frecvent la primul născut (spre deosebire de izoimunizarea Rh), la cîteva ore postnatal, manifestîndu-se prin purpură și peteșii difuze, uneori hemoragii gastrointestinale, urinare, anemie care durează 1—2 săptămîni.

Hematologic, se găsesc tromboopenie, anemie, hiperbilirubinemie. În sîngele matern pot fi evidențiați anticorpi antitrombocitari.

În formele severe se fac exsanguinotransfuzii, se administrează trombocite spălate materne, iar corticoizii în doze de 1—2 mg/kilocorp (Prednison) au efect favorabil.

Trombocitopenia cu purpură trombocitopenică idiopatică (PTI) maternă se explică prin trecerea anticorpilor materni la copil. 50% dintre copiii unor mame cu PTI au trombocitopenii postnatale, care persistă cîteva luni.

În aceste situații, corticoterapia este foarte eficientă și se administrează profilactic prenatal și postnatal. În formele severe se fac exsanguinotransfuzii.

TROMBOCITOPENIILE DOBÎNDITE

Se grupează de asemenea în forme *neimune și imune*.

TROMBOCITOPENIILE DOBÎNDITE NEIMUNE

Apar uneori în cursul unor infecții bacteriene, virale sau în rickettsioze. Mai ales stările septice cu germeni gramnegativi au efect inhibitor asupra trombocitopoiezei. Astfel de situații au fost semnalate mai ales în febra tifoidă, parotidita epidemică, malarie, mononucleoza infecțioasă, histoplasmoză, bruceloză. Practic, o trombocitopenie la un pacient febril trebuie să trezească bănuiala unei bacteriemii.

Trombocitopenii apar în **coagulopatia intravasculară diseminată (CID)**, care deseori este cronică, ignorată și confundată cu o trombocitopenie idiopatică.

Purpura trombocitopenică (PTT, purpura trombohemolitică sau sindromul Moschowitz) este o boală foarte rară și se caracterizează prin anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie și un sindrom neurologic polimorf. Însotită de obicei de febră și leziuni renale, este produsă de ocluzii difuze hialine ale vaselor mici.

Etiologia este necunoscută. Se asociază uneori cu LED, artrită reumatoidă, poliarterită nodoasă și poate apărea după administrarea de Penicilină.

Clinic, evoluează fulminant, febril; alteori, o evoluție cronică.

Simptomatologia este variată, domină procesul hemolitic, și frecvent apar purpură și fenomene neurologice polimorfe. Febra, semnele de insuficien-

ta renală, durerile abdominale sînt prezente. Constant se consemnează anemie, modificări eritrocitare microangiopatie (hematii fragmentate, sferocite), hematiile avînd o durată de viață foarte scurtă. Trombocitopenia este însoțită de o mare scurtare a duratei de viață trombocitară (cîteva ore). Există leucocitoză. În lumenul arteriolelor și al capilarelor se constată procese „pretrombotice“ (proliferări endoteliale, depunere de material hialin, agregate plachetare). Sindromul PTT înregistrează o mortalitate ridicată (peste 60%).

Tratamentul este diferențiat și constă în splenectomie, corticoizi, heparină și agenți antiagreganți trombocitari (Aspirină, Dipiridamol).

În același grup este cuprins și **sindromul hemolitic-uremic** (Gasser), care apare în primii ani de viață, rar peste 6 ani. Este de asemenea un proces microangiopatic, însoțit de anemie hemolitică și trombocitopenie, uneori de hipertensiune arterială. Cauza nu este cunoscută. Se găsesc modificări de tipul CID, trombocitopenie, leziuni glomerulare renale, necroză fibrinoidă.

Tratamentul constă în dializă peritoneală, administrarea de masă eritrocitară și asocierea diferențiată de corticoizi și heparină. Letalitatea a scăzut în ultimii ani de la 35% la 5%.

TROMBOCITOPENIILE DOBÎNDITE IMUNE

Acest capitol este foarte important — atît din punct de vedere practic, cît și statistic.

Purpure trombocitopenice imune apar frecvent **după medicamente** (Chinină, Chinidină, Digitoxină, derivați de arsenic, sulfamide, PAS, săruri de aur, metil-DOPA, Aspirină, Fenilbutazonă, diuretice tiazidice, hipnotice, spironolactone, Tiouracil). Este important să se facă o analiză anamnestică riguroasă pentru

identificarea medicamentului. Fenomenele clinice apar la interval mic (minute-ore) după administrarea substanței și constau în tulburări vasomotorii, purpură, peteșii, hemoragii ale mucoaselor; ele dispar după cîteva zile. Trombocitopeniile pot fi extreme (sub 1 000/mm³).

Terapia constă în suprimarea imediată a medicației suspecte, folosirea de corticoizi și administrarea de BAL (Dimercaptopropanol) și, în extremis, splenectomie. Trebuie evitat în mod riguros contactul cu alergenul incriminat.

Au fost semnalate cîteva cazuri de **purpure posttransfuzionale**, care apar după un interval de aproximativ 6—7 zile de la administrarea de sînge integral, existînd argumente pentru un mecanism imun (anticorpi anti-antigen plachetar PI^{A1}); valorile trombocitelor scad sub 10 000/mm³. Durata fazei trombocitopenice este de 30—40 de zile.

Terapeutic, se vor evita strict transfuziile de trombocite.

PURPURA TROMBOCITOPENICĂ IDIOPATICĂ (PTI)

În ultima vreme s-au adunat argumente suficiente pentru natura *imună* a acestei afecțiuni, care are caracterul unui sindrom cu etiopatogenie variată. Din punct de vedere evolutiv se descriu 3 forme: *acută*, *cronică* și *recurentă*.

PURPURA TROMBOCITOPENICĂ IDIOPATICĂ ACUTĂ

Apare de obicei la copii și adolescenți, rar la adulți și are constant un episod infecțios precedent (în 50—60% din cazuri, cel mai adesea de natură virală). Se remite spontan în 1—2 luni. Mecanismul patogenic este neclar, pare a fi analog purpurei imune prin droguri sau celei posttransfuzionale („boală prin complexe imu-

ne"), virusului revenindu-i rolul de agent modificador al trombocitului, care devine antigenic.

Simptomatologie. Debutul bolii este brutal, cu peteșii, purpură, gingivoragii, echimoze, uneori hemoragii ale tractului digestiv sau urinar, proporționale cu intensitatea trombocitopeniei. Durata episodului acut variază între 2 și 14 zile. Unele infecții precedă boala, dintre acestea, semnalându-se rubeola, varicela, infecțiile respiratorii nespecifice. Perioada de latență între infecție și apariția purpurei variază de la câteva zile până la 6 săptămâni, frecvența maximă fiind iarna și primăvara. În sânge se constată o trombocitopenie accentuată (între 3 000 și 20 000 de trombocite/mm³). Megacariocitele sînt mici, degenerate, imature; uneori există leucocitoză, limfocitoză, eozinofilie. Durata de viață a trombocitelor este extrem de scurtă (30—120 de minute).

Cu toate că diagnosticul pozitiv se sprijină pe date tipice, boala trebuie diferențiată de leucoza acută, stări septice (meningococ) și alte purpure (mai ales cele medicamentoase). În marea majoritate a cazurilor (80%) cifrele trombocitare se normalizează după câteva săptămâni și se obțin remisiuni complete spontane. Rareori survin recidive, amorțate adesea prin infecții. Cazuri grave, letale, sînt excepționale (hemoragii cerebrale).

Tratamentul constă în repaus complet; în cazuri severe, transfuzia de plasmă proaspătă normală (30 ml/kilocorp/24 de ore) produce o creștere rapidă a numărului de trombocite (transfuziile de trombocite se fac doar în situații grave, iar corticoterapia nu pare eficientă). În formele recidivante cronice cu evoluție mai lungă de 6—12 luni și în caz de eșec al corticoterapiei, se practică splenectomia. Dacă și după splenectomie persistă

trombocitopenia, se încearcă terapia imunosupresivă cu Azothioprină sau Vincristină.

PURPURA TROMBOCITOPENICĂ IDIOPATICĂ CRONICĂ (PURPURA TROMBOCITOPENICĂ ESENȚIALĂ, BOALA WERLHOF)

Boala Werlhof apare mai ales la adulți.

Patogenia imună este confirmată prin multiple argumente. Factorul antiplachetar, azi încă insuficient definit, poate trece transplacentar de la mamă la făt, determinînd trombocitopenii pre- și postnatale; plasma bolnavilor cu PTI produce trombocitopenie indivizilor normali, iar trombocitele normale transferate pacienților cu PTI au o durată de viață mult scurtată. Factorul antiplachetar pare a fi o 7-S-γ-globulină care acționează *in vitro*.

Boala este de 3 ori mai frecventă la femei, primele manifestări apărînd deseori în perioada pubertății (menoragii). Rareori se depistează infecții precedente bolii.

Simptomatologie. Apariția bolii este insidioasă, cu hemoragii variate (peteșii, epistaxis repetat pe perioade foarte lungi), cu stare generală nemodificată. Erupțiile purpurii-peteșiale apar pe piele, mucoase, preferențial pe extremități (gambe, antebrate); mai rar apar echimoze și niciodată hemoragii intraarticulare. Splina este uneori palpabilă, niciodată foarte mare.

Examene de laborator. Numărul de trombocite scade episodic la valori de 100 000—20 000, cu perioade intercalare normale. Se constată un distormorfism trombocitar (forme bizare, gigante, rotunde cu granulomer redus); în măduvă se găsesc megacariocite numeroase, tinere, bazofile. Durata de viață a trombocitelor este ceva mai mare decît în formele acute, ajungînd la 1—2 zile. Alte probe modificate: timpul de sîngerare este prelungit,

estele vasculare sînt de obicei pozitive, trombelastograma este îngustată, consumpția de protrombină este scurtată, iar toleranța la heparină prelungită (prin trombokinază redusă). Unele probe imunologice pot fi pozitive (aglutinare plachetară, consum de anti-globulină, reacții de fixare a complementului).

Diagnosticul diferențial se face cu purpurele prin sensibilizare la medicamente, cu LED, sarcoidoza, limfoamele, tireotxicoza, cu unele carcinomatoze, stări septice și coagulopatia de consum cronică.

Evoluția bolii este relativ benignă, cronică și se atenuează cu vîrsta; există exacerbări pre- și intermenstruale, după infecții, la climacterium. Sarcina nu agravează boala, care nu constituie o indicație de întrerupere a acesteia. 10% din cazuri au remisiuni spontane, multe forme aparent severe se vindecă spontan.

Tratamentul este oarecum sistematizat; se folosește inițial *corticoterapia* (Prednison, în doze de 0,5—2 mg/kilocorp/zi), pe o perioadă de 2—5 săptămîni. Dacă rezultatul este favorabil, uneori se poate continua cu o doză de întreținere de Prednison. Dacă sînt necesare doze de întreținere mai mari de 5—10 mg/zi, nu se va tergiversa indicația *splenectomiei*. Ea se pregătește prin creșterea dozelor de Prednison, prin transfuzii preoperatorii și intraoperatorii de plachete. Se va acorda atenție unor spline accesorii. Splenectomia realizează suprimarea organului principal de sechestrare și distrugere plachetară, ca și de producere a anticorpilor. Rezultatele splenectomiei sînt pozitive, 70—90% dintre bolnavi sînt net ameliorați, la 2/3 cifrele trombocitare normalizîndu-se. Mortalitatea operatorie este azi sub 1%. După operație, în două săptămîni vor fi scăzute dozele de Prednison. Trombocitele încep să crească din primele zile postoperator; uneori

se produc trombocitoze importante (peste un milion/mm³), de obicei maxime în zilele a 8-a—a 14-a, dar regressive, rareori persistente. Unii chirurghi fac o profilaxie a trombozei prin heparinizare numai în formele cu trombocitoze mari, alții o fac de rutină. Un procent sub 20 nu se ameliorează nici după splenectomie; în cazul unui asemenea eșec se pune problema omisiunii unei spline supranumerare (reoperație) și se instituie tratamentul combinat cortizonic și imunosupresiv (cu Azathioprin, 100—400 mg/zi sau Vincristină, 1—2 mg la intervale de 8—14 zile).

SINDROMUL EVANS

Reprezintă asocierea unei anemii hemolitice autoimune cu o trombocitopenie (care poate să preceadă sau să succeadă anemiei).

Etiopatogenia nu este elucidată; se admite un mecanism autoimun bivalent; are un *prognostic* nefavorabil.

Tratamentul este similar celui din PTI și anemiile hemolitice autoimune.

TROMBOCITOPENIILE PRIN SECHESTRARE

Apar în variate situații de *hipersplenism*. Ele se caracterizează prin trombocite cu durată normală de viață sau ușor scurtată și se realizează prin sechestrare splenică (în splinele scoase găsindu-se cantități de 3—7 ori mai mari de trombocite decît în circulație). Condițiile care realizează hipersplenismul sînt afecțiunile cronice hepatice splenomegalice (hipertensiune portală), limfoamele, sarcoidoza, mielofibroza, tuberculoza splenică, tezurismozele. Trombocitopenia este moderată (50 000—100 000/mm³).

Manifestările clinice hemoragice sînt de obicei moderate, iar indicația *splenectomiei* trebuie să țină seama de

afecțiunea primară, și nu este justificabilă doar prin criteriul trombocitopeniei. În limfoame se obțin ameliorări prin iradierea splinei ca și prin anastomoze porto-cave. Sechestrări hepato-splenice trombocitare cu trombocitopenii importante (50%) au fost observate în cursul hipotermiei induse (operatorii).

TROMBOCITOPENIILE PRIN PIERDERI

Apar după hemoragii mari, la care se practică transfuzii multiple de sânge conservat și la copii cu exsanguino-transfuzii (în eritroblastoză fetală), trombopenia fiind proporțională cu cantitatea de sânge transfuzat. Ea persistă câteva zile și se explică prin înlocuirea trombocitelor proprii prin trombocite neviabile perfuzate, măduva neputând compensa rapid deficitul. De aceea este util ca să se intercaleze, la 5—10 flacoane sânge conservat, 1—2 flacoane de sânge proaspăt sau concentrate de trombocite. Situații trombocitopenice similare apar în cursul circulației extracorporeale (probabil prin traumatizarea trombocitelor în aparatele de perfuzie).

DIATEZELE TROMBOCITARE CALITATIVE (TROMBOCITOPATII)

TROMBOCITOPATIILE CONGENITALE

TROMBASTENIA EREDITARĂ HEMORAGICĂ (GLANZMANN)

Cea mai importantă dintre formele congenitale, trombastenia ereditară hemoragică este rară și se caracterizează prin timp de sîngerare prelungit, lipsa sau diminuarea retracției chea-

gului și agregare deficitară trombocitară (chiar după adăos de ADP).

Patogenetic, s-a identificat recent un defect enzimatic plurivalent trombocitar (scăderea ADP și ATP, de gliceraldehidfosfatdehidrogenază și piruvatkinază). S-au mai constatat defecte de membrană plachetară și scăderea fibrinogenului trombocitar. Transmiterea pare a fi autozomal-recesivă.

Clinic, apar sîngerări din primii ani de viață (echimoze, epistaxis, după intervenții chirurgicale, rareori artropatii hemoragice). Foarte des se întâlnește o incidență familială crescută. Numărul de trombocite este normal sau pasager redus. Modificările calitative plachetare constau în anizocitoză, microcitoză plachetară, trombocitele sînt negranulare, bazofile, uneori apar megatrombocite; nu sînt aglomerate și apar izolate.

Diagnosticul se sprijină pe explorările de laborator.

Tratamentul constă în administrarea de concentrate trombocitare. Corticoterapia este ineficace.

Alte trombocitopatii foarte rare, greu de diferențiat clinic, apar prin scăderea activității factorului 3 (trombocitopatia granulopenică Fonio), în deficitul congenital de agregare pe collagen, afibrinogenemia congenitală sau asociate altor deficite (sindrom Ehlers-Danlos, osteogeneză imperfectă, pseudoxantomul elastic).

TROMBOCITOPATIILE DOBÎNDITE

Apar în cadrul unor discrizii hemoragice complexe.

În **uremie** apar uneori hemoragii fatale, constatîndu-se paralel trombocitopenii și scăderea unor factori plasmatici de coagulare. Calitativ, plachetele au un factor 3 anormal, adezivitatea și agregarea sînt

deficitare. Cauza nu este clară, dar se admite existența unui factor umoral (metabolit al ureei: acidul guanidinsuccinic?), care alterează funcția trombocitară.

În sindroamele mieloproliferative există frecvent sindroame hemoragice; astfel în *polycythemia vera*, mielofibroză, leucemia granulocitară cronică s-au găsit defecte de factor 3 plachetar și deficit de adezivitate trombocitară.

În **trombocitemia hemoragică** (*leucemia cu granulocite*), component al sindromului mieloproliferativ, cu toate că există un exces cantitativ trombocitar (până la 10 milioane de trombocite/mm³), apar fenomene hemoragice, datorite îndeosebi deficitului calitativ al plachetelor (factor 3, agregare și, mai ales, adezivitate anormale).

Similar, în **macroglobulinemie** apar sîngerări prin acoperirea suprafeței plachetare cu globuline patologice și inhibarea factorului 3.

În **fibrinoliză**, plasma interferează cu procesul de agregare-adezivitate trombocitară, inhibînd funcția plachetelor.

În **ciroză**, defectul calitativ trombocitar este complex și neclar, dar este stabilit că plasma ciroticilor inhibă agregarea plachetelor.

În sfîrșit, trebuie amintită **acțiunea unor medicamente** asupra funcției trombocitare; astfel, *Aspirina* inhibă eliberarea de ADP plachetar și agregarea pe collagen, efect ce persistă 4—7 zile; o interferență cu factorul 3 o realizează *plasma expanderii* (Dextran). Alte medicamente care pot reduce funcția de agregare trombocitară, unele cu utilitate clinică, sînt: Fenilbutazona, dipiridamolul (Persantin), Clofibratul, unele antihistaminice și fenotiazine, anestezicele locale, heparina și dicumarinicele.

PURPURELE VASCULARE

În această categorie de diateze hemoragipare netrombocitopenice, leziunea interesează structurile vasculare sau țesutul perivascular. Rezultă permeabilitate și fragilitate crescute. Topografic, purpurele vasculare (PV) pot fi localizate, limitate sau generalizate, sistemice. În acestea din urmă, testele de fragilitate vasculară (proba garoului, a ventuzei, testul Rumpell-Leede) sînt pozitive, iar timpul de sîngerare este de obicei prelungit. Testele de coagulare, numărul și calitatea trombocitelor sînt normale. În formele localizate, nici un test de laborator sau clinic nu este modificat.

Defectele vasculare pot fi *ereditare* sau *dobîndite*. Natura PV este foarte complexă, neunitară. Principalii *factori cauzali* sînt reprezentați de procese infecțioase sau toxice cu acțiune directă sau indirectă (alergică, imună) asupra vaselor, de carențe vitaminice, procese imunopatologice cu depuneri de substanțe străine (amiloid) sau de complexe imune în peretele capilar, de modificări distrofice vasculare și perivasculare, procese de senescență, sau sînt legați direct sau indirect de procese neoplazice maligne și de displazii embrionare. Unele purpure au o geneză neclarificată, ele rămîinînd deocamdată „idiopatice“.

Din motivele menționate, *criteriile de clasificare* nu sînt pe deplin satisfăcătoare, iar după mecanismul patogenetic dominant se disting *purpure alergice*, *purpure nealergice* și *purpure cu substrat genetic, ereditar*.

PURPURELE ALERGICE

Aceste purpure sînt produse de agresiuni indirecte vasculare, de natură predominant infecțioasă; adeseori intervin și alți agenți (medicamente, alimente) și nu rareori factorul etiologic rămîne neidentificat.

PURPURA VASCULARĂ ALERGICĂ (PVA)

(Sinonime: *purpura reumatică Schönlein-Henoch*, *pelioza reumatică*, *purpura anafilactoidă*, *toxicoza capilară*, *purpura netrombopenică*)

Purpura vasculară alergică este o vasculită acută, aseptică, generalizată, de natură imună, însoțită de manifestări hemoragice cutanate și viscerale, de artropatii inflamatorii, leziuni renale și, uneori, de tulburări abdominale. Este produsă de antigene greu detectabile, deseori bacteriene (streptococ), dar și de agenți nebacterieni.

Boala este frecventă la copii între 3 și 7 ani, rară sub 2 și peste 20 de ani, interesând mai ales băieții ($\sigma/\varphi = 2/1$) și apare cu predilecție primăvara.

Etiopatogenie. Debutul brusc, de tip anafilactic, sugerează o patogeneză imună, dar factorul cauzal rămâne adesea neclar; se incriminează variate infecții ale căilor respiratorii superioare, medicamente, mușcături de insecte, vaccinări. În aproximativ $1/3$ din cazuri există relații cu o precedentă infecție cu streptococ β -hemolitic, uneori cu titrul ASLO crescut.

Anatomie patologică. Histologic, PVA este o vasculită aseptică, localizată predominant în corium: perivascular se găsesc infiltrații cu polimorfonucleare, eozinofile, eritrocite extravazate; în capilare apar trombi leucotrombocitari, în pereți depuneri de substanță fibrinoidă P.A.S.-pozitivă; tromboză și edem interstițial, interesând îndeosebi capătul arterial al capilarelor. În țesuturi apar: edem, hemoragii submucoase, ulceratii ale mucoaselor. În rinichi se găsesc modificări focale de glomerulonefrită subacută, cu leziuni necrotice ale arteriolelor aferente și lobulare; pe mezangiu s-au evidențiat depozite de fibrinogen, complement, γ -globulină. Leziuni similare pot apărea în miocard, țesutul pulmonar.

Simptomatologie. Debutul bolii este de obicei brusc, cu astenie, febră, rașuri cutane, cefalee, poliartralgii, dureri abdominale; mai rar debutul este insidios. Eruptiile au inițial un caracter urticarian, apoi apar elemente purpuro-peteșiale izolate sau confluențe, care iau în final caracter macropapular; alteori se găsesc exantheme pruriginoase, hiperemice, care devin adesea hemoragice. Leziunile cutane respectă o simetrie netă, sînt localizate preferențial pe fețele externe ale membrelor inferioare, fese, antebrate, sînt rare pe trunchi, față și mucoase. Se accentuează în ortostatism.

În formele severe apar leziuni buloase hemoragice, cu tendință la necroză și ulcerare. De obicei lipsesc echimozele. Uneori persistă ulceratii gambiere și pigmentări ale fostelor leziuni cutanate.

La copii, în 50—90% din cazuri, ecloziunea leziunilor cutanate și viscerale este precedată de un *prodrom infectious* al căilor aeriene superioare (faringită, amigdalită); acest fenomen este mai rar întîlnit la adulți.

Durerile articulare, de obicei precoce, nemigratorii, interesează articulațiile mari ale membrelor inferioare, coatele, articulațiile metatarsiene. Se însoțesc adesea de tumefieri periarticular, rar de hidartroză. Sînt complet reversibile și dispar după cîteva zile fără sechele. La aproape jumătate din bolnavi apar edeme ale extremităților, ale pielii capului și feței, adesea dureroase.

Participarea renală, maximă în săptămînile a 2-a—a 3-a ale bolii, se manifestă prin hematurie micro- și macroscopică, proteinurie moderată, în rare cazuri prin semne de insuficiență renală (oligo-anurie, retenție azotată). Rareori apar *alte leziuni viscerale*: *miocardice* (necroză, periarteriolită), *bronșice* (infiltrații perivasculare), *hepatice* (ne-

croze focale, infiltrate leucocitare), *suprarenale* (necroze focale corticale, infiltrație fibrinoidă arteriolară), la nivelul *sistemului nervos central*, al *ochilor* (irită) și al *scrotului* (edeme, hemoragii).

Forme clinice. Formele de boală cu manifestări predominant abdominale (colici vii, însoțite uneori de hematemeză, melenă, diaree) constituie tipul *H en o c h* al bolii și apar în peste 40% din cazuri; sînt adesea severe la copii mai mari, putînd duce la ileus prin invaginație, impunînd intervenția chirurgicală precoce. Formele cu evoluție *acută* sînt tipice pentru vîrsta copilăriei; cele cu evoluție *îndelungată, cronică* — pentru adult; acestea din urmă au deseori *caracter recurent*.

A fost descrisă o formă de *purpură gastrică* (Chevallier), cu hemoragii ale mucoasei gastrice, fără dureri; este o descoperire gastroscopică.

Purpura inelară telangiectazică (Majocchi), cu echimoze inelare gambiere, este considerată de unii ca o formă particulară a PVA.

Examenele de laborator nu sînt specifice: V.S.H. este de obicei crescută; se constată uneori leucocitoză și eozinofilie moderate; sedimentul urinar conține hematii, cilindri eritrocitari sau granuloși; uneori cresc moderat ureea și creatinina; timpul de sîngerare poate fi prelungit și probele de fragilitate vasculară pozitive; numărul de trombocite este normal; uneori se modifică testele de disproteinemie (scad albuminele, cresc globulinele).

Diagnosticul se pune pe sindromul clinic caracteristic, cu tetrada: purpură cutanată asociată cu stare febrilă + poliartralgii + dureri abdominale + semne de suferință renală, precedată de un episod infecțios respi-

rator sau altă expunere antigenică (medicament, aliment).

Diagnosticul diferențial al PVA se face cu toate purpurele atrombocitopenice, purpurele medicamentoase (cu care este înrudită), cu alte vasculite însoțite de leziuni cutanate și angeită necrozantă (periarterita nodoasă, sindromul Waldenström, granulomatoza Wegener).

Evoluția este benignă, cu tendință la autolimitare. Durata bolii este de 3—4 săptămîni, mai scurtă la copii mici; formele severe tind la recidive. Nefrita este frecventă la adulți, dar are tendință spontană la vindecare (în 80% din cazuri).

Complicațiile renale sau digestive (ocluzie, hemoragie) sînt rare. Unele forme grave cu insuficiență renală pot fi letale. Au fost descrise forme severe cu leziuni endocardice, infarct miocardic, hemoragii subarahnoidiene.

Prognosticul este favorabil.

Tratament. Obiectivul tratamentului este combaterea eventualei infecții (antibiotice adecvate), interferența procesului imun (corticoterapie). Corticoterapia în cure scurte, cu doze moderate — medii (de 1—2 mg/kilogram/zi), este utilă și se găsește indicația mai ales în formele severe, edematoase, cu artralgii și dureri abdominale vii, cu deosebire la copii. Beneficiul simptomatic este cert, dar evoluția nu este convingător influențată. În nefritele care au tendință la cronicizare (glomerulită proliferativă) s-au recomandat agenți imunosupresivi (Azathioprină, Imuran) și D-penicilamină.

Medicația adjuvantă antireumatică (Acid salicilic, Piramidon, Butazolidină) și medicația vasculară (vitamina C, Rutin, calciu), cît și antihistaminicele pot avea oarecare utilitate. În cazuri rare cu sîngerări abundente (îndeosebi digestive) va fi necesară substituția sanguină prin transfuzii.

Profilactic sînt importante identificarea (și evitarea) unui eventual antigen (aliment, medicament) și asanarea infecțiilor de focar (amigdalene, sinuzale).

ALTE PURPURE ALERGICE

Din grupul purpurelor alergice mai fac parte:

Angeitele alergoide diseminate (Roskam).

Purpurele alergice produse de medicamente. Acest grup este înrudit cu purpura de tip Schönlein-Henoch. Medicamentele cele mai frecvent incriminate sînt chinina, chinidina, Piramidonul, Fenacetina, salicilații, iodul, barbituricele.

Purpura prin autosensibilizare la eritrocite (Gardner-Diamond), foarte rară, apare exclusiv la femei, se manifestă prin echimoze recidivante dureroase, eritem, disestezii, rareori hemoragii viscerale, menometroragii, epistaxis, tulburări abdominale, cefalee, dureri toracice și, frecvent, prin modificări psihice.

Pare a fi o autosensibilizare la un component al membranei eritrocitare.

Purpura prin autosensibilizare la ADN. În literatură sînt semnalate cîteva cazuri de purpură prin autosensibilizare la ADN. Apare exclusiv la femei, manifestîndu-se prin noduli dureroși, indurați, care apar pe extremități, însoțindu-se de hemoragii și prurit.

PURPURELE NEALERGICE

Acest grup de purpure este produs prin agresiuni vasculare directe, *nealergice*, prin acțiunea unor agenți microbieni, substanțe toxice, embolii tumorale etc.

PURPURELE INFECȚIOASE

Purpurele infecțioase sînt capilartoxicoze, produse de germeni sau toxine microbiene (mai ales meningococi, pneumococi, scarlatină, difterie, febră tifoidă, tuberculoză miliară, septicemie streptococică, lues, endocardită lentă). Leziunea este de tip peteșial-purpuric.

Purpura fulminans este o formă severă, acută, de purpură infecțioasă și are unele asemănări cu coagulopatia intravasculară diseminată (CID). Se menționează două variante:

a) **Sindromul Marchand-Waterhouse-Friedrichsen** apare la copii și adolescenți, rar la adulți. Are un debut brutal, cu alterarea rapidă a stării generale, febră, frison, vărsături, hemoragii fulminante (sufuziuni pe piele și mucoase, echimoze ale membrelor, hemoragii viscerale, adesea în suprarenale), diaree, purpură generalizată, semne de iritație meningiană, colaps, fibrinopenie și fibrinoliză crescută. În sînge se găsește eozinofilie, leucocitoză cu deviere la stînga a formulei, hipoglicemie.

Etiologie. Se poate identifica adesea infecția streptococică, meningococică, pneumococică, cu culturi pozitive din măduvă sau leziuni hemoragice.

Patogenie. Agresiunea infecțioasă se asociază cu insuficiența suprarenală.

Prognosticul este foarte rezervat. Coma și exitul survin adesea în decurs de ore, pînă la 1—2 zile.

Tratamentul urmărește corectarea insuficienței corticosuprarenale (corticoterapie și mineralcorticoizi); se administrează doze mari de antibiotice (Penicilină), transfuzii și se face hidratare.

b) **Purpura fulminans Henoch**, sindrom hemoragic de mare gravitate, apare de obicei în cadrul unor infecții streptococice. Este

de fapt o microangiopatie trombozantă, mult asemănătoare cu CID.

Simptomatologie. Manifestările bolii constau în hemoragii cutanate și mucoase difuze, confluențe, pe extremități și trunchi, nu însă și pe mucoase.

Evoluția este supraacută, iar durata bolii de câteva zile. Adesea este letală, cu fenomene generale toxice. Frecvent se găsește un mare deficit de factor V.

Tratamentul constă în administrarea unor doze foarte mari de corticoizi, exsanguinotransfuzie.

PURPURELE NETROMBOPENICE, NEINFLAMATORII

Leziunea interesează îndeosebi metarteriola și capilarul și este adesea asociată cu defecte congenitale ale țesutului conjunctiv, rezultând fragilitate vasculară. Etiologia este în general neclară.

PURPURA SIMPLĂ

Purpura simplă are o localizare exclusiv cutanată, se manifestă prin peteșii și echimoze, apărând mai ales la femei, perimenstrual. Natura acestei forme nu este lămurită: uneori este considerată ca o vasculită ușoară, în care ar fi implicați factori alergici și o sensibilitate față de medicamente: alteori se aseamănă cu boala Willebrand atenuată. Au fost descrise forme ereditare, familiale.

PURPURA MECANICĂ

Apare pe regiunile cutanate expuse solicitărilor mecanice intense și este însoțită de creșterea presiunii vasculare în brațe, torace (la tușitori), conjunctiva oculară.

Din această categorie face parte și **purpura ortostatică**, care apare mai ales la vîrstnici, cu defecte ale țesutului conjunctiv. Depunerile de hemosiderină conferă leziunilor

adeseori un colorit pigmentat, brun. Aici este de menționat și **purpura factice** (*p. factitia*), produsă prin punționarea mucoaselor sau a pielii, mai ales la simulanți.

Înrudite cu purpurele mecanice sînt formele benigne cronice, de obicei pruriginoase, rebele la tratament, care apar în cadrul unor tulburări circulatorii însoțite de stază cronică și leziuni capilare mecanice, cu pigmentări reziduale: **dermatita purpurică pigmentară lichenoïdă** (*Gougerot-Blum*), **dermatitoza pigmentară progresivă** (*Schamberg*), care apare exclusiv la bărbați, **purpura inelară telangiectazică** (*Majocchi*), frecventă la tineri, localizată pe gambe, în care secvența leziunilor este: telangiectazii — purpură — atrofii și, în fine, **angiomul serpiginos**.

PURPURA SENILĂ (BATEMAN)

Purpura senilă constă în mici hematoame albăstrui, apărînd pe zone expuse unor solicitări mecanice curente, mai ales pe fețele volare ale membrilor, pe față și gît; este favorizată de factorii actinici, de stările cașectice, deficiente funcționale hepatice, care realizează alterări ale suportului colagenic capilar.

SCORBUTUL

Scorbutul clasic este extrem de rar întîlnit în prezent. În schimb apar forme atenuate de scorbut la copii (boala Moeller-Barlow) prin carență de vitamină C, cu alterări ale substanței intercelulare, însoțite de degenerescența foliculilor piloși, părul uscat, friabil, scurt, „în tîrbușon“. Hemoragiile din scorbut sînt perifoliculare; pe membrele inferioare și antebrate apar echimoze; foarte caracteristice sînt gingiile edemațiate, sîngerînde.

La copii se produc hemoragii ale vaselor epifizelor osoase care determină hematoame subperiostatice foarte dureroase, peteșii perioculare, periauriculare, de-a lungul pliurilor cutanate, uneori hematurii minime. Leziunile constau în edem, degenerescență conjunctivă, apariția perivasculară de fibroblaști patologici și cuiburi de celule endoteliale; în formele cronice se găsesc depuneri de hemosiderină. Boala nu apare niciodată la sugari. Mai frecvent se întâlnesc azi forme de scorbut abortive, fruste („prescorbut“), cu astenie, predispoziție la infecții, dureri epigastrice, gingivoragii.

Tratamentul constă în administrarea de vitamină C și o dietă bogată în această vitamină. Vindecarea este în general completă.

PURPURELE HORMONALE

Sînt semnalate manifestări purpurice în cursul tulburărilor *ovariene*: „menstre vicariante“ (cu epistaxis, hemoptizii, hemoragii oculare sau otice), bine influențate de administrarea de androgeni. În cursul tratamentului cu estrogeni sau al administrării de contraceptive s-a menționat apariția de angioame, telangiectazii.

Similar, au fost observate manifestări de tip purpuric în *hipertiroidiile severe*, în *hipercorticism* (sîndrom Cushing), în cursul terapiei cu ACTH și corticoizi, probabil prin alterări ale scheletului vascular.

În grupa purpurelor netrombocitopenice sînt de obicei încadrate și așa-numitele *purpure secundare*, care însoțesc unele boli primare, binecunoscute. Se menționează astfel: *purpurele din unele boli infecțioase* (variola, rujeola, scarlatina, difteria, tifosul exantematic). În *diabet*, *uremie*, *hipertensiunea arterială*, în *afecțiunile hepatice cronice* și în *cașexie* apare purpură datorită unei fragilități vasculare, asociată uneori și cu alterări funcționale trombocitare. În *mi-*

croembolizările tumorale, administrarea de *histamină* sau a unor *medicamente* cu acțiune vasculară directă (aur, arsenic, bismut etc.) este uneori însoțită de purpură.

PURPURELE NETROMBOCITOPENICE PRIN DEPUNEREA UNOR SUBSTANȚE STRĂINE SAU COMPLEXE IMUNE ÎN PEREȚII VASELOR

Amiloidoza se însoțește de hemoragii cutanate și purpură prin leziunile provocate de depunerile de amiloid în vasele cutanate. Fragilitatea vasculară care rezultă apare îndeosebi în zonele cutanate expuse traumatismelor, după tuse, strănut. Caracteristice sînt hemoragiile purpuro-peteșiale periorbitale și din jurul xantelasmelor palpebrale.

Purpura din bolile maligne însoțite de disproteinemie. În mielom (îndeosebi tipul IgA), stările limfoproliferative, boala Waldenström apar frecvent manifestări purpurice, datorită depunerilor intra- și perivascularare de paraproteine. Acestea ar inhiba paralel și factorul 3 trombocitar și unii factori plasmatici de coagulare (factorul V și VII), acționînd ca anticoagulanți de tip heparinic. Adeseori aceste stări sînt însoțite de crioglobulinemie și crioibrinogenemie.

Purpura hiperglobulinemică benignă (*Curtz-Waldenström*) este un sindrom cu etiologie probabil neunitară, dar care are drept factor patogenetic central existența unei dis- sau paraproteinemii care duce la leziuni vasculare prin depunerea de complexe imune circulante, care fragilizează capilarele. Biopsic s-au găsit modificări de vasculită. Numele bolii este dat de hiperglobulinemia cu o importantă creștere policlonală de γ -globuline și de complexe proteice, cu o rată de sedimentare situată între IgG și IgM. Adeseori se descoperă și prezența de crioglobuline. Viteza de

sedimentare a hematiilor este foarte crescută în prima oră, uneori probele de disproteinemie sînt modificate patologic. Testele de fragilitate vasculară sînt frecvent pozitive. Paraproteinele pot interfera în mecanismul coagulării, probabil prin inhibarea fie a factorului 3 trombocitar, fie a transformării fibrinogenului în fibrină („fibrinastenie“). Sindromul este întâlnit cel mai adesea la femei adulte, în jurul vîrstei de 40 de ani.

Terapeutic s-au folosit corticoizi, depolimerizanți ai complexelor imune (D-penicilamină, metalcaptază), combaterea fenomenelor de hiperviscozitate (plasmafereză).

Purpura din macroglobulinemia primară Waldenström. În cadrul acestei afecțiuni limfoproliferative maligne cu hiperproducție globulinică monoclonală (IgM), s-au semnalat leziuni purpurice, dar aici domină manifestări hemoragipare prin alterarea factorilor plasmatici de coagulare (anticoagulanți etc.).

Purpura crioglobulinemică poate apărea ca sindrom „primar“, „esențial“, independent de o boală de tip malign. Survine mai ales în anotimpul rece, adesea cu prezența crio-fibrinogenului și se manifestă prin erupție purpurică, predominant pe gambe, însoțită de procese tromboembolice, cu hemoragii și tromboză de vene retiniene. Ar fi consecința unei anoxii tisulare prin agregare și aglutinare sanguină intravasculară.

Purpura din sarcomul Kaposi. Sarcomul Kaposi este o angiomatoză progresivă cu grad variabil de malignitate, produsă de proliferarea celulelor reticuloendoteliale, cu dilatarea vaselor capilare ale dermului și apariția unor noduli cutanați, de culoare brună-violacee, cu tendință la ulceratie și sîngerări locale de tip purpuric. Leziunile sînt localizate de

predilecție pe membrele inferioare și uneori sînt însoțite de limfedem; altele (în 10% din cazuri) se găsesc localizări viscerale (tub digestiv, ficat, plămîn, miocard, ganglioni limfatici). Progresivitatea leziunilor este lentă și în aproximativ 30% din cazuri boala este letală. Sarcomul Kaposi este foarte radiosensibil, chiar la doze mici.

PURPURELE PRIN ANOMALII VASCULARE CONGENITALE

TELANGIECTAZIA HEMORAGICĂ EREDITARĂ

(Sinonime: *boala Osler-Rendu-Weber, angiomatoza hemoragică, epistaxisul familial*)

Este o anomalie a peretelui vascular, limitată, cu transmitere ereditară autozomal-dominantă, constînd în dilatații multiple ale venulelor și capilarelor (telangiectazii), localizate pe piele și viscere, însoțite de hemoragii de gravitate variabilă. Se moștenește și tipul de localizare anatomică. La homozigoți este adesea letală.

Este egal repartizată pe sexe — mai benignă la femei, cu manifestare maximă în decada a 5-a a vieții, cînd angiectaziile devin de obicei vizibile. Este mai frecventă în țările anglo-saxone.

Leziunea constă într-un defect parietal cu subțierea endoteliului (defect de collagen?), prin care vasul devine fragil, producîndu-se ectazii angiomatoase difuze în aproape toate țesuturile. Se interpretează ca o displazie embrionară, cu neoformare de vase.

Simptomatologie. Boala se manifestă prin apariția unor telangiectazii de volum redus, de dimensiunile unui bob de linte (1—3 mm), proeminente, bine delimitate, nepulsatile, de culoare violacee, uneori cu fine ramifi-

cații radiare. Ectaziile dispar la apăsare susținută. Localizările vizibile apar pe mucoasa nazală, fața internă a buzelor, gingii, mucoasa bucală, palatină, limbă, mai rar pe tegumentele feței, trunchiului, pe extremități, sublingual, pe conjunctive, pielea capului. Visceral, leziunile se situează mai ales de-a lungul tractului digestiv (determinând melenă), pe mucoasa bronșică (hemoptizie), mucoasa vezicală și renală („hematurie familială” — „epistaxis renal”).

Simptomul caracteristic este epistaxisul (80%), în rest apar hemoragii sporadice gastrointestinale, respiratorii, retiniene, cerebrale. În parenchimul hepatic și splenic au fost găsite formațiuni anevrismale și hemangioame; uneori se produc anevrisme arterio-venoase pulmonare (cu hipoxie, poliglobulie simptomatică).

Examenle de laborator nu furnizează indicații valoroase. În formele cu hemoragii repetate se instalează anemia, hiposideremia, reticulocitoza; măduva este regenerată (eritroblastică).

Diagnostic. Pentru stabilirea acestuia sînt importante hemoragia recidivantă, cu topografie relativ constantă, leziunile caracteristice pe mucoasele vizibile (nazală, bucală) și caracterul ereditar al bolii.

Diagnosticul diferențial este dificil în formele viscerale; boala trebuie delimitată de purpurele trombocitare și de coagulopatii (cu teste de hemostază modificate), cît și de alte purpure (infecțioase, alergice) ca și de microangiome.

Evoluție. Boala este bine suportată. În adolescență ea se manifestă prin hemoragii, dar telangiectaziile apar abia după vîrsta de 30 de ani. În unele forme cu localizări superficiale se pot produce sîngerări repetate, leziunile fiind expuse traumelor curente. La acești pacienți sînt indicate unele

restricții profesionale, sportive, pentru a evita riscurile hemoragice. Cu toate că nu sînt de obicei severe, hemoragiile au o tendință de agravare cu vîrsta, angiectaziile extinzîndu-se și multiplicîndu-se. Au fost descrise asocieri cu alte anomalii vasculare și cu afecțiuni hepatice (ciroză, carcinom).

Tratament. Principalul obiectiv terapeutic constă în realizarea hemostazei locale, prevenirea traumatismelor și corectarea deperdițiilor sanguine. În timpul sîngerărilor sînt importante măsurile de hemostază locală: pansamente, bandaje compresive, tamponamentul nazal, aplicarea de substanțe hemostatice (oxicheluloză, Gelaspon, spumă de fibrină, trombină). Electrocoagularea, cauterizarea leziunilor sau aplicarea de radium sînt procedee controversate; se evită radioterapia. Folosirea de estrogeni (Etinilestradiol, în doze zilnice de 0,25—1 mg) nu a dat rezultate convingătoare. Leziunile cu tendință la sîngerare recidivantă și mai ales fistulele arterio-venoase pulmonare mari pot fi excizate chirurgical. La nivelul septului nazal se fac dermoplastii. În cazul instalării unei anemii importante se practică substituția sanguină — eventual se administrează fier.

Din aceeași categorie de anomalii congenitale mai fac parte unele malformații ale venelor retiniene și meningiene.

ANGIOMATOZA RETINIANĂ (HIPPEL-LINDAU)

Afecțiune ereditară, în care domină tulburările oculare cu evoluție tardivă spre degenerescență retiniană, cataractă, glaucom; anginomatoza retiniană se asociază cîteodată cu tumori multiple. Uneori, se instalează poliglobulie sau o simptomatologie de tip cerebelos și compresiune intracraniană.

LEPTOMENINGOZA HEMORAGICĂ INTERNĂ (CATEL)

Este o anomalie a vaselor meningiene (telangiectazii, anevrisme arteriovenoase, angiom racemos), cu hemoragii meningiene și manifestări neurologice.

*

Alte anomalii vasculare din acest grup sînt: hematomul intermitent palmar paroxistic (Achenbach), angiokeratoma corporis diffusum universalis, telangiectazia capilară cu ataxie și infecții pulmonare (boală rară, apărînd în copilărie, cu localizare predominant cefalică) și hemosideroza pulmonară idiopatică (Ceelen-Gellerstedt), cu hemoptizii recidivante, apărînd de asemenea la vîrsta copilăriei.

PURPURELE IDIOPATICE PRODUSE PRIN DISPLAZII MEZENCHIMALE ȘI ALTERĂRI ALE SUBSTANȚEI FUNDAMENTALE COLAGENICE

Sîndromul Ehlers-Danlos — foarte rar — este însoțit de hiperelasticitate tegumentară și articulară, fragilitate vasculară cu rupturi arteriolare, hematoame, epistaxis, echimoze, uneori cu noduli subcutanați și adesea asociat cu alte anomalii (ptoza pleoapelor).

Un sîndrom foarte înrudit este **status dysvascularis** (Bohnenkamp) — îndus de asemenea de o insuficiență conjunctivă constituțională, manifestîndu-se prin hemoragii,

hematoame întinse posttraumatice, varice, picior plat, hiperelasticitate articulară.

Pseudoxanthoma elasticum se caracterizează prin zone hemoragice net delimitate și erupții purpurice cutanate — alteori și viscerale (meningiene, retiniene, nazale, digestive, renale, vezicale, uterine) —, impunînd adeseori o terapie chirurgicală.

MANIFESTĂRI PURPURICE ÎN OSTEOGENEZA IMPERFECTĂ

În osteogeneza imperfectă se semnalează deseori hemoragii cutanate, epistaxis, dealtfel ca și în **sîndromul Marfan**.

Pseudohemofilia vasculară (angiohemofilia). De fapt denumirea de pseudohemofilie vasculară desemnează un grup de boli cu transmitere ereditară, cu manifestări hemoragice produse prin defecte vasculare, trombocitare și plasmatică. În lipsa factorului VIII (globulina antihemofilică) se vorbește de **angiohemofilia A**; în lipsa factorului IX — de **angiohemofilie B**. Foarte înrudită este boala **von Willebrand**, în care se asociază un defect de adezivitate trombocitară cu lipsa de factor VIII plasmatic și cu un defect vascular (capilare anormale, necontractile). Are ereditate dominantă, interesează ambele sexe (spre deosebire de hemofilia clasică) și este însoțită de hemoragii recidivante, mai ales ale mucoaselor. Este bine influențată *terapeutic* prin corticoizi.

COAGULOPATIILE

Coagulopatiile sînt diateze hemoragice produse prin deficitul (lipsa, scăderea sau consumul crescut) unor factori plasmatici ai coagulării. Deficitul interesează de obicei un singur factor, rareori mai mulți. După criteriul etiologic, coagulopatiile se grupează în două mari categorii: (a) congenitale și (b) dobîndite.

a) *Tulburările congenitale* (de geneză sau formare a factorilor) au un mod de transmitere ereditar, binecunoscut. Se deosebesc trei grupe de boli:

— grupul cu transmitere legată de sex (cromozomul X) recesivă cuprinde: hemofilia A clasică (prin deficit de factor VIII, globulina antihemofilică) și hemofilia B (prin deficit de factor IX, Christmas);

— grupul cu transmitere autozomal-recesivă cuprinde: deficitul de factor I (afibrinogenemia), deficitul de factor II (hipoprotrombinemia), deficitul de factor V (parahemofilia), de factor VII (hipoproconvertinemia), de factor XI (defectul Rozenthal), de factor XII (defectul Hageman) și de factor XIII (factorul fibrin-stabilizator);

— grupul cu transmitere autozomal-dominantă, care cuprinde sindromul

von Willebrand-Jürgens cu disfibrinogenemia.

Cele mai frecvente diateze hemoragice congenitale fac parte din grupul x-cromozomal și sînt reprezentate de hemofilii. Raportul de incidență între hemofilii A/B este de 8/1. Urmează cele autozomal-dominante (sindromul Von Willebrand), cele mai rare fiind cele autozomal-recesive.

b) *Tulburările dobîndite* se întîlnesc mai ales în următoarele condiții:

— afecțiuni parenchimotoase hepatice severe, îndeosebi în ciroze;

— prin apariția de anticoagulanți (inhibitori), realizînd imunocoagulopatiile;

— prin apariția unor activatori patologici ai fibrinolizei.

Diagnosticul unei coagulopatii poate fi presupus clinic după tipul de hemoragie intensă, cu echimoze, sîngerări tisulare, articulare, viscerale și ale mucoaselor: diagnosticul poate fi precizat însă numai prin teste specializate de laborator. Tipic pentru toate coagulopatiile este timpul de coagulare prelungit (cu un timp de sîngerare normal). Informații și mai importante furnizează toleranța deficitară la he-

parină care poate evidenția stări coagulopatie latente, care nu pot fi descoperite prin timpul de coagulare. Consumul de protrombină este deficitar în formele de boală cu tulburarea generării de trombokinază (hemofilia și cele două forme A și B, deficitul în factori V și X). Determinarea protrombinei într-un singur timp (testul Quick sau timpul de tromboplastină) descoperă deficitele factorilor I, V, VII, X. Teste speciale folosesc eșantioane de plasmă cu lipsă selectivă de factori (V, VII etc.).

TULBURĂRILE CONGENITALE ALE FACTORILOR DE COAGULARE

Cea mai importantă și cunoscută entitate din acest grup este *hemofilia*.

Patogenetic, recunoaște două forme: *hemofilia A* (clasică) prin lipsă de factor VIII (globulină antihemofilică) și *hemofilia B* (prin lipsa factorului IX, Christmas). Ambele forme au manifestări clinice identice și nu se pot distinge decât prin teste speciale de laborator.

Hemofilia a fost definită, în 1952, de către Quick și Brinkhous ca „o afecțiune hemoragică, ereditară, legată de sex, cu timp de protrombină normal, dar cu conversiune deficitară a protrombinei în trombină prin lipsa unei globuline antihemofilice“. Factorul antihemofilic (factorul VIII) a fost descoperit în 1937 (Patek, Taylor), iar factorul Christmas (factorul IX) în 1952. Boala este cunoscută din antichitate. Elementele care definesc hemofilia sînt: tendința la sîngerări recidivante și prelungite, care apare de obicei din copilărie; ereditate recesivă legată de sex, exprimată prin afectarea aproape exclusivă a bărbaților, transmitătoare ale bolii fiind exclusiv femeile (conductoare, transmitătoare), care din punct de vedere fenotipic sînt aparent normale.

Genetic, hemofilia este boala cu cea mai tipică ereditate recesivă legată de sex. Apare exclusiv la bărbați, care vor avea fii normali, însă fiicele lor vor fi obligatoriu transmitătoare; acestea transmit boala la 50% dintre fiii lor și calitatea de transmitătoare la 50% dintre fiicele lor. Hemofilia poate apărea în mod excepțional la femei homozigote (în proporție de 1:100 milioane de locuitori), cu tată hemofilic și mamă transmitătoare. Defectul genetic constă într-o mutație pe un locus al cromozomului X, vecin cu locusul cecității pentru culori, locusul deficitului de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază (G-6-P-DH), locusul grupului sanguin. Se obișnuiește a se desemna ca *hemofilie A⁻* formele cu deficit sau lipsă de factor VIII și ca *hemofilie A⁺*, formele de boală la care factorul VIII prezintă alterări structurale. Cercetări recente au arătat că factorul VIII este de fapt un complex cu rol de mediator între plachete și peretele vascular. Structura sa nu este încă integral cunoscută. Este sigur că are cel puțin trei activități: procoagulantă (favorizînd activarea factorului X de către factorul XI a, antigenică — dînd naștere la antiseruri, de factor Willebrand — corectînd defectul de coagulare din boala Von Willebrand.

HEMOFILIA A

Incidența este de 60—100 de cazuri la un milion de locuitori. Are o repartiție geografică generală, preferînd rasa albă. A fost semnalată la cai și cîini (*beagle*, *setter* irlandez), care prezintă deficit de factor VIII și au manifestări clinice similare omului.

Simptomatologie. Manifestarea clinică dominantă este hemoragia, cu tendință la prelungire, declanșată de traume minore curențe. Intensitatea sîngerărilor este variabilă în raport cu gradul deficitului de factor VIII. Gradul de deficit este foarte constant în

fiecare familie hemofilică, de aceea și manifestările clinice sînt similare și constante. După procentul de factor VIII plasmatic se disting trei grade de gravitate: *forma severă* (cu concentrația factorului VIII sub 1% din valoarea normală, cu manifestări hemoragice intense din copilărie, cu apariția de hemartroze invalidante); *forma moderată* (cu o concentrație a factorului VIII între 1 și 5%), însoțită de manifestări precoce hemoragice, cu hemartroze care nu duc de obicei la invaliditate; *forme blînde* (subhemofilice, cu o concentrație a factorului VIII între 6 și 30%), care au manifestări hemoragice mai tardive, peripubertare, apărînd la traume mari (accidente, extrageri dentare) și cu remisiuni foarte prelungite post-pubertare.

Hemofilia este adesea descoperită de stomatologi, cu ocazia primei extracții dentare, urmată de sîngerări prelungite pînă la 8—10 zile. Extracția dentară neurmată de hemoragie masivă este un argument (anamnestic) împotriva diagnosticului de hemofilie.

După traumatisme moderate, curente, se pot produce cele mai variate sîngerări tisulare (hematoame), cu predilecție la membrele inferioare (gambe, coapse, fese) și antebrate.

Hematoamele pot să apară uneori cu întîrziere după traumatisme. Cele profunde nu sînt însoțite de echimoze și pot produce compresii (nervoase, vasculare). O localizare frecventă a hematomului este mușchiul iliopsoas — foarte solicitat mecanic, solidarizînd trunchiul cu pilonul femural. Hematoamele determină uneori compresii ale nervilor periferici (femural, cubital), de obicei reversibile. Printre sîngerările cele mai grave — deseori letale — menționăm hemoragia intracraniană. Apare la 10% dintre hemofilici. Hemoragia spinală este mai rară.

Traumatismele craniene, chiar minore, pot fi însoțite de hematoame intracerebrale, uneori cu simptomatologie foarte discretă.

Hematoamele profunde tisulare pot produce tulburări ischemice prin compresii vasculare, mergînd pînă la gangrenă.

Cele perifaringiene pot implica un risc vital prin procese obstructive, la fel ca și hematoamele abdominale retroperitoneale.

Localizarea cea mai tipică și frecventă a hemoragiei este hemartroza, cu predilecție în articulațiile membrilor inferioare (genunchi, tibiotarsiană, coxofemurală), în articulația cotului și umărului. Articulațiile devin dure-roase după o solicitare fizică mai intensă, se tumefiază, iar mișcările se limitează; cu timpul se atrofiază musculatura segmentelor vecine, se produc deformări articulare, osteoporoză, îngustarea spațiilor articulare, apar zone chistice subcondrale, cu imagine radiologică caracteristică. Pentru evitarea unor stări de invaliditate gravă, sînt necesare diagnosticul precoce și un tratament ortopedic adecvat.

Alte manifestări hemoragice se produc la nivelul mucoaselor: hematurie (5—20% din cazuri), epistaxis (care este uneori manifestarea principală a bolii), sîngerări ale limbii, mai rar hematemeză și foarte rar hemoptizie.

Diagnosticul clinic al hemofiliei se bazează pe prezența unor hemoragii repetate, prelungite și, mai ales, pe apariția hemartrozelor la indivizi de sex masculin, uneori din tinerețe, și la care se găsește o anamneză familială sugestivă.

Diagnostic de laborator. La concentrații de peste 30% ale factorului VIII în sînge, valorile coagulării sînt la limita normalității. Sub 20%, testul parțial de tromboplastină (TPI) (activat sau neactivat) este semnificativ prelungit. Alte teste utile sînt testul de generare a tromboplastinei (TGT)

(Biggs), dozarea factorului VIII (respectiv a factorului IX) și decelarea unui eventual anticorp anti-factor VIII.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu deficiențele dobândite — de factor VIII (pentru hemofilia A) și de factor IX (pentru hemofilia B) —, care apare îndeosebi în leziunile hepatice severe și în cadrul unor sensibilizări (mai ales la Penicilină).

Tratament. În perioadele de sîngerare, leziunile minore (tăieturi, zdorbiri), epistaxisurile sau leziunile limitate de pe piele sau mucoase vor fi tratate prin măsuri locale hemostatice: compresiune locală, folosirea de garouri, bandaje compresive, balonașe gonflabile etc. Topic, se poate aplica trombină, venin de viperă sau bureți de fibrină. Sutura unor plăgi va fi efectuată doar în spitale, după corectarea factorului VIII.

În cazul hemartrozelor se recomandă o imobilizare imediată, aplicarea de bandaje cu leucoplast sau gipsate și combaterea durerii. Dacă se impune puncția evacuatoare a articulației, după evacuare se va corecta nivelul factorului VIII prin plasmă, sînge, sau concentrate de factor VIII.

Dacă apare indicația unor *extracții dentare*, este necesară o pregătire prin corectarea concentrației factorului VIII prin plasmă, sînge; nu se vor extrage mai mult de 1—2 dinți într-o singură ședință, aplicîndu-se imediat un pansament acrilic compresiv. Extragerea dinților de lapte nu este urmată de obicei de sîngerări importante. Indicațiile pentru *intervenții chirurgicale* se vor pune la hemofilici cu mare rigoare. Riscurile sînt azi mult atenuate datorită unor preparate foarte active și concentrate de factor VIII, care se aplică pre- și postoperator. Hematomul mușchiului iliopsoas poate simula o afecțiune abdominală inferioară (apendicită) și chirurgul trebuie prevenit asupra unei astfel de posibilități.

La hemofilici se va evita practicarea injecțiilor intramusculare (riscul hematoamelor!).

Tratamentul de substituție vizează corectarea concentrației factorului VIII pînă la nivelul hemostatic normal. Pornind de la cunoașterea timpului de înjumătățire, care este de cca. 12 ore pentru acest factor, se pot calcula intervalele de administrare a unui produs substitutiv sanguin (sînge integral, plasmă sau factor VIII concentrat). Dacă mijloacele de hemostază locală au fost ineficace, se face tratamentul general. Pentru aceasta se folosește plasmă proaspătă, plasmă antihemofilică liofilizată, crioprecipitat, fracțiunea I Cohn și îndeosebi globulina antihemofilică pură (factor VIII).

Intensitatea tratamentului substitutiv este proporțională cu gradul deficitului de factor VIII. În principiu este necesar să se determine, individual și zilnic, nivelul factorului VIII pentru a putea calcula doza necesară, care se exprimă în unități. *O unitate de factor VIII este egală cu cantitatea de factor VIII dintr-un mililitru de plasmă umană normală.* Deoarece folosirea de sînge sau plasmă proaspătă este legată de riscul hipervolemiei, al hepatitei și al excesului de fibrinogen, se folosesc tot mai mult preparatele concentrate și mai ales crioprecipitatul de factor VIII; ele sînt relativ ieftine, bine conservabile la -20° și reprezintă „deșeuri” ale procesului de preparare a altor derivați sanguini. În principiu, în perioada sîngerărilor active trebuie administrat unul dintre preparatele amintite pînă la oprirea hemoragiei. Formula de calcul pentru stabilirea numărului de unități inițiale necesare este:

(concentrația de factor VIII dorită — concentrația inițială de factor VIII) $\times$ volumul plasmatic (care este de 4 ml/kilocorp)

În formele blînde de hemoragii se administrează plasmă antihemofilică

liofilizată — 5 ml/kilocorp/24 de ore; în cele medii — 12,5 ml/kilocorp/24 de ore. Doza inițială este în general de 30 u. factor VIII/kilocorp prin care crește nivelul factorului VIII până la 50% din valoarea normală, apoi se dau la 8—12 ore cca. 15 u./kilocorp, asigurându-se astfel o concentrație de 25—50% factor VIII. În formele masive hemoragice (hemoragii intracraniene, bucale, faringiene, intraabdominale) se urmărește atingerea unei concentrații minime de 25—30% pentru 8—12 zile. Practic se administrează 20 ml plasmă liofilizată/kilocorp/24 de ore timp de 8 zile, în doze fracționate (la 8—12 ore) sau 2—4 ml crioprecipitat/kilocorp/24 de ore timp de 5 zile. În caz de eșec se folosește fracțiunea I Cohn sau preparate pure de factor VIII în doze de 30 u/kilocorp/24 de ore timp de 3 zile, continuând ulterior cu crioprecipitat sau plasmă liofilizată. La calculul dozelor este important de știut că factorul VIII se pierde în proporție de 25% din circulație, având un coeficient de difuziune extravasculară care trebuie adăugat la cifrele calculate.

În preajma unei intervenții chirurgicale cu indicație vitală este necesară o concentrație de 40—60% a factorului VIII; postoperator este suficient un nivel de 25—30% până la scoaterea firelor și vindecarea plăgilor, după care se va asigura, pentru încă 6—8 zile, un nivel de 10—15%.

Doza terapeutică hemostatică se repetă la intervale de maximum 12 ore sub controlul timpului de consum al protrombinei și al timpului parțial al trombokinazei activate cu kaolin. Preparatele uscate, concentrate, se dizolvă într-un volum minim de lichid (solvent special sau ser fiziologic), după care se încălzesc la temperatura corpului și se perfuzează într-un ritm de 120 de picături/min. Uneori se semnalează reacții pirogene sau alergice. În afara factorului VIII pur uman, se

mai folosesc preparate de factor VIII porcin sau bovin, care necesită multă parcimonie, pentru a evita imunizarea.

Ca *tratament adjuvant* se utilizează corticoizi, mai ales în timpul extracțiilor dentare, în formele cu hematurie sau cele hemartrozice, foarte dureroase. De asemenea, pentru prevenirea proceselor fibrinolitice satelite formării cheagurilor sub tratamentul antihemofilic este utilă administrarea acidului Σ -aminocaproic (AEAC), mai ales în timpul extracțiilor dentare. Medicația analgezică va fi dată peroral sau intravenos, evitând riscul obișnuinței. Se folosesc Fenilbutazona, Indometacinul, pirazolonele. De la caz la caz se vor aplica antibiotice pentru evitarea riscului suprainfecției plăgilor, hematoamelor și pentru prevenirea și combaterea infecțiilor respiratorii. S-a constatat că contraceptivele, tiroxina și triiodotironina cresc nivelul factorului VIII.

În afara perioadelor de sîngerare, măsurile de profilaxie au o deosebită importanță. Ele constau într-o instruire sistematică a pacientului și a rudelor privind regulile de comportament în activitatea școlară, profesională, în situații de urgență, cât și în unitățile sanitare cărora trebuie să li se adreseze la nevoie. Unele semne de risc hemoragic — tumefieri dureroase musculare, articulare, limitarea mobilității articulare, apariția unor dureri abdominale inferioare, hematurie, melenă trebuie cunoscute de pacient și familia sa.

Hemofilicul trebuie orientat spre o profesiune care nu comportă eforturi fizice mari sau traumatisme, va fi atent în timpul jocurilor și sportului. Trebuie să evite medicamentele cu acțiune anticoagulantă (aspirina) și injecțiile, iar vaccinările se vor face cu precauție, efectuându-se compresii prelungite la locul înțepăturii.

Foarte importante sînt măsurile organizatorice profilactice medico-sociale. Ele constau în acțiuni educative ale pacienților și membrilor familiei, organizarea de centre de hemofilie — care au evidența și efectuează supravegherea bolnavilor —, cît și în profilaxia genetică premaritală, înființarea de instituții de recuperare a deficiențelor articulare. Alte măsuri cuprind: depistarea transmițătoarelor, asigurarea unor rezerve de factor VIII și IX și existența unor fiole de factor VIII concentrat la domiciliul hemofilicilor. Prevenirea sechelelor articulare se face prin mobilizare precoce, după maximum 10—12 zile de imobilizare, cu mare precauție și sub tratament general timp de 4—6 săptămîni. Odată ce leziunea articulară s-a instalat, tratamentul este ortopedic și fizioterapeutic.

Prognosticul *quo ad vitam* al hemofilicilor devine cu atît mai favorabil, cu cît se îndepărtează de perioada copilăriei, în care există riscuri maxime. Manifestarea bolii hemofilice este adeseori ciclică, perioade lungi liniștite de luni și ani putînd alterna cu episoade hemoragice. Severitatea acestora scade spre adolescență și ulterior, astfel încît pacientul va putea duce o viață aproape normală. În ceea ce privește funcția articulară, terapia modernă a ameliorat mult prognosticul. Persistă totuși un important procent (30—40) de invalidități motorii. Mortalitatea (aproximativ 5%) se produce prin complicații hemoragice cerebro-spinale, septicemice și accidente hemoragice postoperatorii. Îndrumarea psihologică a hemofilicului este importantă. El trebuie ajutat să rămînă sociabil, independent, să devină util, într-o măsură adecvată societății. Portul unei insigne de hemofilie, cu menționarea grupului sanguin și a varietății de hemofilie sau menționarea datelor de mai sus în actul de identitate al acestor indivizi s-au demonstrat de asemenea foarte utile.

HEMOFILIA B

(*Sinonime: deficitul de factor IX, Christmas sau PTC*)

Manifestările clinice sînt identice cu cele din tipul A.

Patogenetic, prin cercetarea timpului de protrombină, folosind tromboplastină de bou, se pot distinge două forme: a) majoritatea hemofiliilor de tip B au timpul de protrombină normal (*forma B⁻*); b) un număr redus prezintă un timp de protrombină prelungit, la care există o substanță inhibitoare care este foarte înrudită cu factorul IX (*forma B⁺*). S-a mai descris *hemofilia B Leyden*, în care factorul IX crește cu vîrsta și ale cărei fenomene clinice sînt foarte atenuate.

Genetic, modul de transmitere este identic ca în forma A. Concentrația minimă hemostatică a factorului IX în sînge este de 25%; la transmițătoare el variază între 29 și 109% (în medie 67%), la altele este de 33%. Particular formei B este faptul că aici transmițătoarele sîngerează mai des decît în forma A. S-au descris chiar cazuri rare de hemofilie B la femei, asociate cu sindrom Turner.

În **diagnosticul de laborator** se folosesc testele prin care se poate identifica factorul IX. Ele sînt aceleași ca și în hemofilia de tip A. Timpul parțial de trombină (TPT) deficitar este corectat de *serul normal*, și nu de plasma adsorbită, ca în forma A. Timpul de generare al tromboplastinei (TGT) demonstrează același lucru; timpul de protrombină este normal sau foarte ușor alungit.

Tratamentul este în principiu același ca în hemofilia de tip A în ceea ce privește dozele și conducerea sa. Factorul IX, spre deosebire de factorul VIII, poate fi supleat prin transfuzii de sînge integral sau de plasmă *conserată* (maximum 5 zile). Recent se folosește concentratul de factor IX,

care se dă însă în doze mai mari decât factorul VIII, adică cca. 20 u./(kilo-corp și la intervale mai mari (maximum 24 de ore, corespunzător $T \frac{1}{2}$ al factorului IX). În forma B, substanțele fibrinolitice (EACA, AMCA, Trasyol) par a fi mai utile decât în forma A.

ALTE FORME EREDITARE DE COAGULOPATII

DEFICITUL DE FACTOR XI (HEMOFILIA C, DEFICITUL DE FACTOR ROSENTHAL, PTA)

Are transmitere autozomal-recesivă și este egal repartizat pe sexe. Se caracterizează prin manifestări hemofilice clinice moderate, foarte rar prin hemartroze. TPT (activat și neactivat) este prelungit; timpul de protrombină, normal.

Tratament. Defectul se corectează cu mici cantități de plasmă proaspătă sau congelată. Timpul de înjumătățire al factorului XI este de 48 de ore.

DEFICITUL DE FACTOR XII (HAGEMAN)

Are ereditate autozomal-recesivă. Este foarte rar și nu are manifestări hemoragice.

Diagnosticul de laborator este similar celui din forma precedentă (timpul de coagulare, timpul Howell, TPT și testul de toleranță la heparină sunt alungite).

Tratamentul folosește plasmă proaspătă sau congelată.

DEFICITUL DE FACTOR V (PARA-HEMOFILIA SAU BOALA OWREN)

Această coagulopatie interesează ambele sexe și are ereditate autozomal-recesivă.

Clinic, apar tulburări de tip hemofilie, uneori mai severe, în special epistaxis, echimoze, menoragii, hematoame

profunde și există un risc chirurgical crescut.

Probele de laborator modificate sunt: timpul de protrombină și TPT (activat sau neactivat) care sunt toate prelungite; TGT este anormal alungit cu plasma adsorbită, însă normal cu serul pacientului. La $\frac{1}{3}$ din cazuri timpul de sîngerare este alungit.

Tratamentul este substitutiv. Se folosește sînge proaspăt și plasmă proaspătă sau congelată. Nivelul hemostatic al factorului V este de 20%, iar $T \frac{1}{2}$ este de 24 de ore.

DEFICITUL DE FACTOR VII (HIPOPROCONVERTINEMIA)

Deficitul de factor VII este rar, incidența sa fiind de 1 : 500 000. Ereditatea este incompletă autozomal-recesivă. Nivelul hemostatic este de 25%.

Manifestările clinice sunt proporționale cu deficitul de factor VII; uneori apar manifestări hemoragice importante ale mucoaselor și chiar hemartroze.

Diagnosticul de laborator indică un TPT normal, timp de protrombină alungit și TGT normal.

Tratamentul este substitutiv folosind ser uman normal, sînge integral și, mai ales, plasmă defibrinată conservată sau liofilizată. $T \frac{1}{2}$ al factorului VII este de 4—5 ore. Preparatul PPSB (protrombină + proconvertină + factor Stuart + factor IX) se folosește de asemenea în doze de 500—600 u./zi, administrate la 3 zile.

DEFICITUL DE FACTOR X (STUART-PROWER)

Are o incidență de 1 : 500 000 și ereditate incompletă autozomal-recesivă.

Manifestările clinice sunt proporționale cu procentul deficitului de factor X, ajungînd uneori la fenomene hemofilice severe.

Diagnosticul de laborator arată o prelungire a timpului de protrombină

(care se corectează prin ser învechit de 24 de ore), TPT alungit și o prelungire a TGT. Nivelul hemostatic este de 25%, iar timpul de înjumătățire ($T\ 1/2$) de 2 zile.

Tratamentul este identic cu cel din deficitul de factor VII (perfuzii de plasmă, PPSB).

DEFICITUL EREDITAR DE PROTROMBINĂ (FACTOR II)

Acest deficit este excepțional. Are manifestări clinice foarte ușoare. Se distinge printr-un timp de protrombină, TPT prelungit și un TGT uneori anormal. Nivelul hemostatic este de 30%; $T\ 1/2$ de 3—4 zile. Ca tratament se folosesc sânge, PPSB, plasmă (500 ml timp de 4—5 zile, apoi la 2 zile).

DEFICITUL DE FACTOR I (AFIBRINOGENEMIA CONGENITALĂ)

Boală foarte rară, datorită unui defect de sinteză a fibrinogenului, deficitul de factor I se manifestă prin episoade hemoragice, uneori severe, alternând cu perioade lungi normale.

Probele de laborator indică un timp de coagulare infinit — sângele nu formează cheag nici după adaos de trombină; valorile fibrinogenului scad până la 5 mg%. Toți ceilalți factori de coagulare sînt normali.

Ca tratament, îndeosebi în pregătirea pentru intervenții chirurgicale, se folosesc substituția cu sânge integral, plasmă sau preparate concentrate de fibrinogen. Nivelul minim necesar pentru asigurarea coagulării este de 60—80 mg%.

DISFIBRINOGENEMIA CONGENITALĂ

Această coagulopatie constă într-un defect funcțional calitativ, structural, al fibrinogenului, privind clivajul fibrinopeptidelor A și B. Uneori este asimptomatică, alteori apar sîngerări

moderate și o tendință la tromboembolism.

Examenele de laborator indică un nivel variabil al fibrinogenului, formarea unui cheag vizibil dar fragil și un timp de protrombină foarte prelungit.

Foarte rare sînt cazurile de hipofibrinogenemie congenitală, cu apariția unui fibrinogen fetal, care este afuncțional.

DEFICITUL CONGENITAL DE FACTOR XIII (FIBRIN-STABILIZATOR)

Se manifestă prin sîngerări de tip hemofilic, uneori precoce (cordon ombilical), hematoame, echimoze, hemoragii cerebrale și îndeosebi prin prelungirea vindecării rănilor. Mecanismul de producere se datorește unei defectuoase legături peptidice dintre monomerele de fibrină și unui defectuos suport fibrinic pentru activitatea fibroblastică.

Probele de laborator arată anomalii ale trombelastogramei.

Tratamentul curativ constă în administrarea de 2—3 ml plasmă/kilocorp sau administrarea profilactică, la 3—4 săptămîni, de plasmă sau crioprecipitat. Nivelul hemostatic este de 2—5%, iar $T\ 1/2$ de 4—7 zile.

TULBURĂRI DOBÎNDITE ALE FACTORILOR DE COAGULARE (HIOPROTROMBINEMII)

TULBURĂRI DATORATE UNUI DEFICIT DE VITAMINĂ K

Deficitul de vitamină K se repercutează asupra acțiunii protrombinei, factorilor VII, IX și X. El apare în alterările severe ale parenchimului hepatic, în defectele de absorbție intestinală sau în cursul administrării de droguri anticoagulante hipoprotrombemiante (cumarinice). La nou-născut există uneori o imaturitate funcțională

a parenchimului hepatic și lipsesc bacteriile intestinale capabile să sintetizeze vitamina K. De asemenea, după tratamente prelungite cu antibiotice sau prin lipsa de săruri biliare ca urmare a unei obstrucții biliare (icter obstructiv), se poate produce un deficit de vitamină K și al factorilor VII, IX, X.

Manifestările clinice constau în fenomene hemoragice de tip coagulopatic.

Boala hemoragică a nou-născutului se întâlnește la 0,1—1% din nașteri și îndeosebi la prematuri. Ea apare în zilele a 2-a—a 3-a postnatale.

Simptomatologie. Boala se manifestă prin hemoragie gastrointestinală și sîngerări din cordonul ombilical. Există cazuri severe cu hemoragii suprarenale, renale, hepatice, cu o letalitate ridicată (5—30%). S-a văzut că manifestările hemoragice sînt mai frecvente la copiii alăptați la sîn (laptele de mamă conține puțină vitamină K, pe cînd laptele de vacă are o cantitate mare).

Probele de laborator pun în evidență în primele 2—3 zile o prelungire importantă a timpului de protrombină și a timpului parțial de tromboplastină.

Diagnosticul diferențial se face cu hemofilia, CID, purpura imună neonatală.

Tratamentul constă în transfuzii mici de plasmă, care corectează imediat defectul, și în administrarea de vitamină K (1—2 mg), care corectează lent, în 7—8 zile, defectul de coagulare.

Profilaxia se face cu doze mici de vitamină K (100 μ g Menadion, în primele 12 ore postnatal).

Deficitul de vitamină K din afecțiunile hepatice parenchimatose (ciroză, hepatită severă, obstrucție biliară).

În afecțiunile hepatice parenchimatose se produce adesea un deficit de factori vitamină K-dependenți, care nu se corectează prin administrarea

acestei vitamine. În formele cu hipertensiune portală se asociază frecvent trombocitopenie și crește activitatea fibrinolitică, iar într-o treime din afecțiunile hepatice apare și deficitul de factor XIII plasmatic. Corectarea defectului se face doar la apariția unor manifestări hemoragice, sau în preajma unor intervenții chirurgicale, sau a unei puncții-biopsii hepatice, prin plasmă proaspătă și, eventual, acid Σ -aminocaproic pentru prevenirea fibrinolizei.

TRATAMENTELE CU ANTICOAGULANTE PERORALE (CUMARINICE ȘI INDANDIONE)

Tratamentele cu anticoagulante perorale realizează o interferență cu sinteza hepatică, mediată de vitamina K, a factorilor II (protrombina), VII, IX și X. Acțiunea cumarinicelor este potențată de Fenilbutazonă, salicilați și este inhibată de Fenobarbital. Efectul cumarinicelor este reversibil prin vitamină K₁ (50 mg., i.v., normalizează în câteva ore nivelul vitaminei K). Un efect anticumarinic și mai rapid se obține prin administrarea de plasmă.

*

Un deficit de factor X s-a constatat în amiloidoză, probabil prin adsorbția sau complexarea selectivă a factorului X pe depozitele de amiloid.

Un deficit izolat de factor IX a fost găsit în sindromul nefrotic cu proteinurii de peste 10—15 g/zi. Acesta se corectează prin corticoterapie.

COAGULOPATII PRIN ANTICOAGULANȚI DOBÎNDIȚI (IMUNOCOAGULOPATII)

Aceste tulburări se datoresc apariției unui anticoagulant care neutralizează specific un factor plasmatic de coagulare. Cel mai frecvent se produc

anticoagulante contra factorului VIII, mai rar contra fibrinogenului și factorilor V, IX, XIII.

Inhibitori ai factorului VIII apar la aproximativ 20% din *hemofiliile de tip A*, mai ales dacă s-au efectuat multiple perfuzii terapeutice de plasmă unor cazuri cu mare deficit de factor VIII.

Uneori pot apărea astfel de inhibitori în mod spontan după procese imune reactive (la Penicilină, mai ales), în LED, poliartrita reumatoidă, colita ulceroasă, boala Crohn. Ca structură, inhibitorii sunt anticorpi, de obicei de tip IgG, mai rar IgM sau IgA. Inhibitorul se pune în evidență prin urmărirea dispariției factorului VIII după incubarea la 37° a plasmei-test cu o plasmă standard normală. Tratamentul este principal asemănător cu al hemofiliei A și constă în administrarea unei doze mari de factor VIII. Uneori pot fi utili corticoizii, ca și imunosupresia cu Azathioprin sau Ciclofosamidă.

Inhibitori ai factorului IX apar spontan la aproximativ 5% din cazurile de *hemofilie B*. Au structură de γ -globulină.

Au mai fost menționați inhibitori ai factorului V, ai fibrinogenului (numai la cazurile de hipofibrinogenemie tratate substitutiv cu fibrinogen) și ai factorului XIII. De asemenea, în 10–15% din cazurile de LED au fost descrise manifestări hemoragice discrete cu timp de coagulare global și timp de protrombină prelungite, care se datoresc unui inhibitor de tip IgG și care se corectează prin tratament cortizonic.

BOALA VON WILLEBRAND

Este un sindrom hemoragic ereditar frecvent, cu transmitere autozomal-dominantă datorit lipsei unui factor plasmatic necesar pentru adezivitatea trombocitelor. Acest factor reprezintă,

probabil, o funcție parțială a factorului VIII.

În privința nomenclaturii acestui sindrom, termenul de boală von Willebrand se referă la forma clasică ereditară, în care se asociază un timp de sîngerare prelungit cu scăderea factorului VIII. Denumirea de sindrom von Willebrand-Jürgens a fost aplicată bolii întâlnite în Insulele Åland, în care s-a presupus coexistența unei trombo-patii, care însă s-a dovedit că nu este nici constantă, nici ereditară. Alți termeni, azi părăsiți, sînt cel de pseudohemofilie (A sau B) sau de hemofilie vasculară.

Simptomatologie. Manifestările hemoragipare combină tipul vascular cu cel coagulopatic, hemofilic. Ele apar din primii ani de viață. Cel mai adesea apar: epistaxis, menoragii, gingivoragii, hemoragii gastrointestinale, hematurie, echimoze. În formele mai severe, cu scădere importantă de factor VIII, pot apărea hemartroze și hematoame.

Diagnosticul clinic este sugerat de datele anamnestice, apariția din copilărie, frecvența familială ridicată, interesarea ambelor sexe.

Dintre rezultatele **examenelor de laborator**, foarte importante sînt prelungirea timpului de sîngerare, deficitul de adezivitate trombocitar, scăderea TGT și scăderea concentrației factorului VIII plasmatic. Se pare că factorul VIII este controlat de doi factori genetici și are deci două componente: cea autozomală (factorul von Willebrand) și cea x-cromozomială (hemofilică). Factorul VIII complet presupune integritatea ambelor componente. Alterările capilare nu sînt specifice bolii. Defectul plachetar funcțional, încă incomplet lămurit, constă într-o adezivitate redusă pe colagenul vascular. S-au mai semnalat și un defect al factorului III plachetar și o scădere a acidului adenosinfosforic plachetar.

În tratamentul bolii von Willebrand sînt importante stabilirea concentra-

ției factorului VIII, controlul adezivității plachetare și timpul de sîngerare (Duke). La o concentrație sub 5% a factorului VIII apare un mare risc operator sau posttraumatic. Se face un tratament de substituție similar celui din hemofilia A, urmărindu-se obținerea unei concentrații a factorului VIII pe cca. 25%. Boala se corectează cu plasmă hemofilică, fibrinogen, ser normal și preparate sanguine fracționate (crioprecipitat), deoarece *conțin elementul stimulator al factorului VIII*. Normalizarea timpului de sîngerare apare în cca. 2 ore și se menține pentru 4—24 de ore. Criteriul terapeutic urmărit este și în această boală concentrația factorului VIII plasmatic. Practic se administrează 10—15 ml plasmă/kilocorp/zi sau o unitate de crio-precipitat pentru 10 kilocorp/zi, care asigură o concentrație de 25% a factorului VIII. Sarcina, corticoizii și contraceptivele peroral produc o creștere a concentrației factorului VIII.

COAGULAREA INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ (CID)

(Sinonime: *coagulopatie de consum, sindrom trombohemoragic, sindrom de defibrinare, fibrinoliză secundară*)

Coagularea intravasculară diseminată este un sindrom în care se intrică procesele trombotic și hemoragic. Este întotdeauna secundară și apare în variate condiții clinice, în care mecanismul primar constă în pătrunderea în circulația sanguină a unui factor protromboplastinic, urmat de formarea de trombină, agregarea trombocitară, formarea de fibrină și microtromboză. Paralel se activează sistemul fibrinolitic, cu liza fibrinei și eliberarea produsilor de degradare ai fibrinei (PDF), rezultînd fenomene hemoragice. Acest proces este însoțit de fenomene vasomotorii, uneori foarte importante și greu de controlat.

Există forme *acute, subacute și cronice* de CID, forme *localizate și diseminate*, care, la rîndul lor, pot fi *compensate sau decompensate*. Limitele dintre un proces de hipercoagulabilitate și CID sînt uneori greu de stabilit.

Hipercoagulabilitatea cu tendință la complicații tromboembolice apare frecvent postoperator și post-partum și, mai ales, în nefropatii (rinichiul fiind organul electiv al CID). Formele compensate însoțesc de obicei boala cancerosă și pot fi reproduse experimental prin infuzie lentă de tromboplastină tisulară, care produce creșterea fibrinogenului și a activității factorului VIII, trombocitele rămînînd normale sau scăzînd. CID decompensată se produce prin injectare rapidă de tromboplastină tisulară.

Diagnosticul etiopatogenic al CID se sprijină pe corelarea sindromului trombohemoragic cu o condiție etiologică primară, care poate produce eliberarea de tromboplastină tisulară în circulație și eliberarea de fosfolipide cu activitate procoagulantă.

CID mai poate fi indusă prin procese care duc la activarea factorului XII (Hageman), care, la rîndul său, este un activator al sistemului fibrinolitic, al sistemului complementului și al kalicreinei. Procese de stază circulatorie (hemangioame, insuficiență cardiacă), ca și insuficiența *clearance*-ului hepatic și al sistemului reticuloendotelial pot fi, de asemenea, cauze de CID.

După forma acută, subacută sau cronică a CID, pot fi sistematizate condițiile clinice primare declanșatoare:

Forma acută de CID se poate întîlni în toate varietățile de șoc (hemoragic, posttraumatic, cardiogen, anafilactic). Șocul infecțios în stările septice cu germeni gram-negativi (*meningococ, B. coli, Proteus, Pseudomonas, Salmonella, Klebsiella*) sau cu germeni gram-pozitivi (pneumo-

coc, stafilococ, streptococ), se poate însoți de coagulare intravasculară diseminată. CID mai poate fi produsă de infecții virale acute, micoze, parazitoze (malaria), rickettsioze. Un factor important patogenetic îl constituie leziunile endoteliale septice.

Alte cauze de CID acută se datoresc unor procese hemolitice intravasculare acute, cum sînt transfuzia de sînge incompatibil, apariția de hemoglobinemie masivă după ingestie de acizi, înec. CID acută însoțește, uneori, *purpura fulminans*, unele complicații obstetricale (dezlipirea de placentă, embolia lichidului amniotic, avortul septic), embolia grăsoasă masivă pulmonară, anevrismul disecant, arsurile, șocul caloric, insuficiența hepatică acută și cronică (ciroza). Intervențiile chirurgicale, îndeosebi pe plămîn, pancreas, uter și prostată, circulația extracorporeală, condițiile de anoxie acută (stop cardiac cu resuscitare) ca și mușcătura de șerpi veninoși sînt de asemenea incriminate în producerea CID. În unele condiții imunopatologice (LED, purpura trombotică trombocitopenică, rejectia de transplant de organ) se menționează apariția CID acute.

Forma subacută de CID însoțește frecvent unele boli maligne (cancerul metastatic, leucemiile acute — îndeosebi tipul promielocitar —, unele sarcoame) și poate fi declanșată de terapia citostatică și de radioterapie. De asemenea, apare în retenția de făt mort și în anevrismul aortic.

Forma cronică de CID este mai rară și însoțește îndeosebi unele condiții hemodinamice asociate cu stază cronică, cum ar fi: insuficiența cardiacă cronică, hemangiomul gigant (Kasabach-Meritt), hemangioendeliomul și transformarea cavernoasă a venei porte și splenice.

Simptomatologie. În *forma acută de CID*, care are o durată scurtă, de cîteva ore, se intrică semnele

bolii de bază cu sindromul trombohemoragic și anemia. Poate fi adesea letală, dacă intervenția terapeutică nu a fost promptă și eficace. Tipul de hemoragie este difuz și proporțional cu gradul scăderii fibrinogenului și numărului de trombocite. Apar: purpură, peteșii, echimoze, hematoame subcutanate disecante, bule hemoragice și necroze, cianoza extremităților. Procesele microtrombotice pot afecta funcția rinichiului, pancreasului, corticosuprarenalei, plămînului. În sînge apar schistocite (eritrocite alterate datorită procesului microangiopatic).

În *forma subacută de CID*, cu durată mai prelungită (zile pînă la săptămîni), pe primul plan se situează manifestările trombotice venoase sau/și arteriale. Hemoragiile pot fi prezente, adeseori localizate și legate de procesul patologic primitiv.

Forma cronică de CID, care poate dura ani de zile, însoțește unele malformații vasculare, citate mai sus, și are manifestări clinice atenuate. Un rol decisiv în diagnosticul CID și al diferențierii față de fibrinogenoliza primară îi revine laboratorului.

Tratamentul CID vizează, în primul rînd, corectarea bolii de bază (deșocarea, controlul infecției, exereza unei tumori producătoare de tromboplastină, evacuarea unei placentе dezlipite sau a fătului mort din uter). În formele acute, în care nu a fost posibilă suprimarea cauzei, se urmărește sistarea coagulării intravasculare prin administrare de heparină. Dozele sînt individualizate. Se aplică în general între 30 000—50 000 u.i. heparină/zi în perfuzie intravenoasă în ser glucozat sau fiziologic, într-un ritm de 40 de picături/minut, pînă la dublarea timpului Howell. Se continuă apoi prin administrarea intermitentă, la 4—6 ore, a unei doze de 100 u.i./kilocorp, pînă la dispariția completă a semnelor de CID. În formele subacute, atenuate, [heparina

Criterii de diagnostic diferențial între CID și fibrinoliza I (primară)

	CID acută	Fibrinogenoliza I
Incidență	Frecventă	Foarte rară
Afecțiune de bază	Prezentă	Adeseori absentă
Plachete	Scăzute	De obicei normale
Fibrinogen	Scăzut	Scăzut
Factor V	Scăzut	Moderat scăzut
Factor VIII	Scăzut	Normal sau moderat scăzut
Paracoagulare în plasmă	Prezentă	Absentă
Timp de liză a cheagului euglobulinelor	Normal sau prelungit	Rapid
Produși de degradare ai fibrinei	Absenți sau crescuți	Crescuți

poate fi administrată intermitent, subcutanat în doze de 10 000—30 000 u.i./zi. Se impun precauții în administrarea heparinei în cazul coexistenței unor leziuni vasculare la hipertensivi cu risc mare de hemoragie cerebrală și în leucemii acute cu infiltrate perivasculare. Heparina va fi sistată atunci când există argumente că s-a oprit consumul factorilor de coagulare, cât și în hipofibrinogenemii severe.

Dacă s-a produs o importantă depleție de factori de coagulare (trombocite, fibrinogen etc.), este utilă terapia de substituție cu sânge proaspăt, concen-

trate de trombocite, fibrinogen, plasmă antihemofilică. Dacă există indicii de fibrinoliză exagerată și în cazuri de șoc ireversibil cu depuneri de fibrină în microcirculație, se pot folosi, cu mare precauție, agenți antifibrinolitici. Prima doză de acid Σ -aminocaproic (AEAC) este de 4—5 g i.v. (dar și peroral); apoi se dau câte 1 g AEAC/oră, nedepășindu-se 24—30 g/24 de ore. Se mai folosesc, în același scop, streptokinaza și preparate de plasmină. Dacă se instalează insuficiența renală, se recurge la hemodializă.

BOLILE SPLINEI

Splina reprezintă un organ limfatic specializat, avînd funcții caracteristice, care se datoresc componentei sale celulare limforeticulare și condițiilor particulare de circulație. Splina joacă rol în hematopoieză la embrion și în limfopoieză la adult; are rol de rezervor sanguin și este organ de control sanguin (sechestrare și distrugere a celulelor sanguine senescente sau alterate — hemocaterază —, îndeosebi a eritrocitelor îmbătrînite sau anormale — eritrocaterază). Mai are și funcția, destul de controversată încă, de interrelație cu măduva hematopoietică, în sensul unei inhibiții medulare. Această corelație spleno-medulară a fost dedusă empiric din efectele splenectomiei, care este urmată de o creștere a producției celulare medulare, îndeosebi a trombocitelor. Acest fenomen stă la baza conceptului de „hipersplenism“, care va fi descris ulterior.

Splina asigură funcția antixenică, de apărare, prin capacitatea ei de a fagocita elemente corpusculare străine și de a realiza sinteza de γ -globuline (imunoglobuline, anticorpi) din clasa 19S și 7S în pulpa roșie și în centrii germinativi ai foliculilor limfatici.

Cu toate aceste funcții, splina nu este totuși un organ indispensabil vieții; ea poate fi îndepărtată chirurgical, fără consecințe negative importante. În prezent, în multe situații patologice, mai ales în patologia sanguină, splenectomia poate realiza ameliorări și chiar vindecări durabile.

Topografic, splina este situată subdiafragmatic în hipocondrul stîng, cu axul longitudinal aproximativ paralel cu coasta a 10-a. Are o greutate de aproximativ 150 g. Rareori există spline supranumerare sau aberante, risipite în abdomen. Normal, splina nu este palpabilă; se admite că prin percuție superficială poate fi pusă în evidență o matitate splenică limitată între linia axilară medie și posterioară. În general, o splină palpabilă este considerată ca patologică. Pe lîngă diametrul longitudinal și transversal al splinei, este important să înregistrăm consistența ei, caracterul suprafeței, sensibilitatea. Caracteristică splinei este deplasarea ei oblică, în inspirație, dinafară spre linia mediană și de sus în jos; marginea ei internă prezintă niște creneluri tipice. Nu are contact lombar.

Posibilitățile de explorare a splinei. Examenul radiologic (radiografic, tomografic) poate evidenția calcifieri splenice, chisturi hidatice, tuberculoză splenică, angioame. Examenul radiologic al unor organe vecine (stomac,

colon) poate pune în evidență deplasări produse de splenomegalie. Urografia este element de diagnostic diferențial între patologia splenică și cea a rinichiului stâng. Scintigrafia cu ^{51}Cr , ^{99}Tc , ^{113}In permite stabilirea exactă a volumului splenic și a unor procese patologice intrasplenice (chisturi, tumori, angioame). Funcția de sechestrare a splinei poate fi explorată prin eritrocite sau trombocite marcate izotopic și reinjectate, controlându-se activitatea radiantă asupra splinei, comparativ cu zona hepatică (indexul splină/ficat) sau cu alte zone anatomiche. Puncția splinei și splenograma arată în mod normal 60% celule de tip limfoid, 30% histiocite și 10–20% granulocite. Splenoportografia ne informează asupra presiunilor și permeabilității venei splenice și a unor procese obstructive la acest nivel (tromboze, compresiuni).

Diagnosticul splenomegaliei. În majoritatea cazurilor o splină care devine palpabilă are o semnificație patologică și necesită o clarificare etiologică. Cele mai variate noxe pot produce splenomegalii: infecțioase, metabolice, circulatorii, neoplazice, mecanice etc. Cauzele splenomegaliei pot fi grupate în următoarele categorii: inflamatorii, infiltrative, hiperplazice, proliferative, congestive și mecanice. În procesul diagnostic este necesar să se încadreze fenomenul splenomegalic în contextul clinic și să se aprecieze dacă, prin componenta ei limforeticulară și vasculară, splina participă la un proces general. Pentru aceasta este obligatoriu un examen clinic anamnestice amănunțit, completat cu investigații hepatice, hematologice, biopsice (ganglionare, hepatice), radiologice și izotopice. Astfel, prin eliminare succesivă, se va putea identifica natura reală a unei splenomegalii.

SPLENOMEGALIILE INFLAMATORII

Implicarea splinei în procesele infecțioase acute și cronice și în cele reactive imune derivă din funcția ei anti-xenică, de fagocitoză și imunoglobulinogeneză.

Splenomegaliile infecțioase apar de obicei precoce. Consistența splinei este în general crescută, iar volumul splinei regresează odată cu infecția.

Infecția tuberculoasă a splinei se poate prezenta sub forma „tuberculozei primare” a splinei — foarte rară — sau a unei atingeri splenice în cadrul unei tuberculoze generalizate, mai frecventă. În cazul unei infecții tuberculoase cunoscute, o splenomegalie are șansa să fie de aceeași natură, dar *diagnosticul* este certificat doar prin splenectomie sau prin proba terapeutică.

În **lues** mai ales în cel congenital și terțiar pot apărea splenomegalii prin leziuni gomoase sau infiltrație amiloidă, însoțite de anemii hipocrome. *Diagnosticul* se sprijină pe probele serologice pozitive și pe testul terapeutic.

Stările septice lente, cu coci, cum ar fi endocardita subacută, sînt însoțite de splenomegalie; prezența unei valvulopatii precedente, a nodulilor Osler, pozitivitatea hemoculturilor sînt elemente principale pentru *diagnostic*.

În **infecțiile cu salmonelle, bruceloză, spirochetoza ictero-hemoragică, febra recurentă, toxoplasmoză**, natura splenomegaliei însoțitoare se precizează în cadrul investigațiilor epidemiologice, prin identificarea și cultivarea germenului și folosirea unor reacții de fixare a complementului (Widal) etc.

Splenomegalia din **mononucleoza infecțioasă** este însoțită de adenopatii febrile caracte-

ristice și clarificate prin reacția Paul-Bunell-Hängănuțiu-Deicher.

Spline voluminoase, de obicei ferme, apar în cadrul infecției malarice, al cărei diagnostic se sprijină pe date de endemie, clinică și pe decelarea plasmodiului în sânge.

Splenomegalii moderate se întâlnesc în unele boli de sistem (colagenoze) cum ar fi lupusul eritematos diseminat, sindromul Felty și sindromul Still — variante ale artritei reumatoide. Cadrul clinic, afecțiunile articulară, cutanată, respiratorie, vasculară, renală, cerebrală, polinevritică, hipertensiunea arterială, ca și probele imune (celulele lupice, factorul reumatoid), uneori biopsia musculo-cutanată, eozinofilia, contribuie la clarificarea naturii splenomegaliei.

Splenomegalii importante apar frecvent în unele boli tropicale, rare în Europa, cum ar fi forma asiatică și mediteraneană de leishmanioză (kala-azar), tripanosomiaza, bilharzioza, infecțiile cu *Histoplasma capsulatum*, în care punerea în evidență a parazitului este indispensabilă pentru precizarea etiologiei.

În sarcoidoză (boala Besnier-Boeck-Schaumann) este întâlnită o splenomegalie de volum foarte variabil. Coexistența adenopatiilor, a leziunilor cutanate, oculare, a infiltrațiilor pulmonare caracteristice, ca și testul Kveim și răspunsul la corticoterapie confirmă diagnosticul.

SPLENOMEGALIILE INFILTRATIVE

Acestea apar în situațiile în care se tezaurează variate substanțe metabolice, normale sau anormale, în splină. Cea mai tipică pentru acest grup este splina voluminoasă din boala

Gaucher (o lipoidoză cu depunere de cerebrozide); mai puțin voluminoase sînt splenomegaliile din bolile Niemann-Pick (sfingomielină), Hand-Schüller-Christian (colesterol), glicogenoze, xantomatoză, din lipemia diabetică, gargoilism și din amiloidoză. În aceste boli, puncția-biopsie splenică, puncția sternală, biopsia de mucoasă rectală (în amiloidoză) sau dozările biochimice plasmatice ale substanțelor amintite clarifică natura lor.

SPLENOMEGALIILE „HIPERPLAZICE“

Ele se realizează în multiple condiții patologice sanguine îndeosebi în anemiile hemolitice, dintre care formele intrinsece (congenitale) se deosebesc de formele extrinsece (dobîndite), prin volumul splenic mare.

Semn capital, splenomegalia, alături de icter, sferocitoză, rezistență osmotică scăzută, este constant găsită în sferocitoza ereditară (icterul hemolitic congenital), care se remediază prin splenectomie.

Mai inconstant și mai redusă este splenomegalia în talasemii, hemoglobinoze, anemiile hemolitice cu celule falciforme (drepanocitoză), ca și în anemiile hemolitice nesferocitare prin deficit enzimatic (G-6-PDH, piruvatkinază, glutatation etc.).

În formele extracorpuseculare de hemoliză, cum sînt anemiile hemolitice autoimune prin anticorpi la cald și rece, anemiile hemolitice medicamentose, hemoglobinuria paroxistică la frig, boala hemolitică a

ristice și clarificate prin reacția Paul-Bunell-Hăngănuțiu-Deicher.

Spline voluminoase, de obicei ferme, apar în cadrul infecției malarice, al cărei diagnostic se sprijină pe date de endemie, clinică și pe decelarea plasmodiului în sânge.

Splenomegalii moderate se întâlnesc în unele boli de sistem (colagenoze) cum ar fi lupusul eritematos diseminat, sindromul Felty și sindromul Still — variante ale artritei reumatoide. Cadrul clinic, afecțiunile articulară, cutanată, respiratorie, vasculară, renală, cerebrală, polinevritică, hipertensiunea arterială, ca și probele imune (celulele lupice, factorul reumatoid), uneori biopsia musculo-cutanată, eozinofilia, contribuie la clarificarea naturii splenomegaliei.

Splenomegalii importante apar frecvent în unele boli tropicale, rare în Europa, cum ar fi forma asiatică și mediteraneană de leishmanioză (kala-azar), tripanosomiaza, bilharzioza, infecțiile cu *Histoplasma capsulatum*, în care punerea în evidență a parazitului este indispensabilă pentru precizarea etiologiei.

În sarcoidoză (boala Besnier-Boeck-Schaumann) este întâlnită o splenomegalie de volum foarte variabil. Coexistența adenopatiilor, a leziunilor cutanate, oculare, a infiltrațiilor pulmonare caracteristice, ca și testul Kveim și răspunsul la corticoterapie confirmă diagnosticul.

SPLENOMEGALIILE INFILTRATIVE

Acestea apar în situațiile în care se tezaurează variate substanțe metabolice, normale sau anormale, în splină. Cea mai tipică pentru acest grup este splina voluminoasă din boala

Gaucher (o lipoidoză cu depunere de cerebrozide); mai puțin voluminoase sînt splenomegaliile din bolile Niemann-Pick (sfingomielină), Hand-Schüller-Christian (colesterol), glicogenoze, xantomatoză, din lipemia diabetică, gargoilism și din amiloidoză. În aceste boli, puncția-biopsie splenică, puncția sternală, biopsia de mucoasă rectală (în amiloidoză) sau dozările biochimice plasmatice ale substanțelor amintite clarifică naturile lor.

SPLENOMEGALIILE „HIPERPLAZICE“

Ele se realizează în multiple condiții patologice sanguine îndeosebi în anemiile hemolitice, dintre care formele intrinsece (congenitale) se deosebesc de formele extrinsece (dobîndite), prin volumul splenic mare.

Semn capital, splenomegalia, alături de icter, sferocitoză, rezistență osmotică scăzută, este constant găsită în sferocitoza ereditară (icterul hemolitic congenital), care se remediază prin splenectomie.

Mai inconstant și mai redusă este splenomegalia în talasemii, hemoglobinoze, anemiile hemolitice cu celule falciforme (drepanocitoză), ca și în anemiile hemolitice nesferocitare prin deficit enzimatic (G-6-PDH, piruvatkinază, glutatation etc.).

În formele extracorporeale de hemoliză, cum sînt anemiile hemolitice autoimune prin anticorpi la cald și rece, anemiile hemolitice medicamentose, hemoglobinuria paroxistică la frig, boala hemolitică a

nou-născutului, splina este de obicei mărită în formele cu evoluție cronică, recidivantă. Indicii care confirmă procesul hemolitic sînt semnele regenerative medulare (măduva eritroblastică), creșterea numărului de reticulocite, catabolismul hemoglobinic crescut (bilirubinemie, urobilino-gen crescut în sînge, urină, fecale). Ele sînt pozitive în toate formele de hemoliză. Abia alte investigații speciale (dozări de enzime, electroforeza hemoglobinei, teste imunologice, cum ar fi testul Coombs direct și indirect) pun în evidență defecte specifice intrinsece sau plasmatice care diferențiază entitățile hemolitice amintite.

În **purpura trombocitopenică idiopatică** (PTI) se găsesc adesea splenomegalii moderate. În prezent s-au adunat suficiente argumente pentru natura autoimună a PTI, în care trombocite sensibilizate printr-un antigen de natură microbiană sau de altă natură (medicament) sînt supuse unei hiperdistrucții splenice.

SPLENOMEGALIILE PROLIFERATIVE

Splenomegaliile proliferative cuprind condițiile în care procese tumorale *benigne* sau *maligne* conduc la mărirea de volum a organului. Dintre **procesele benigne**, localizate, destul de rare, trebuie citate **chisturile splenice**.

Chistul hidatic splenic (echinococul), de obicei monocular, produce o mărire uniformă, sferică, regulată, a splinei. Poate fi pus în evidență scintigrafic și comportă un tratament chirurgical (splenectomie).

Alte chisturi veritabile (delimitate de o membrană), întîlnite rar, sînt *cele epiteliale* (dermoid, epidermoid), *endoteliale* (limfangioame, heman-gioame).

Chisturi false (hemoragice, seroase) se produc ca urmare a unor procese degenerative în arii splenice infarctizate sau trombozate. În afara semnelor clinice, investigațiile radiologice (deplasări ale unor organe vecine) și cele scintigrafice sînt elemente principale pentru diagnostic.

Dintre **proliferările maligne**, **sarcoamele primare** ale splinei sînt rare. În schimb, splina participă constant în procesele proliferative sistemice, îndeosebi ale țesutului limfatic. Astfel, entitățile care compun sindromul limfoproliferativ (leucoza limfatică cronică, limfosarcomul, reticulosarcomul, limfomul gigantofolicular, macroglobulinemia Waldenström, boala Hodgkin) sînt cu mare regularitate însoțite de splenomegalie. *Cele mai voluminoase spline se întîlnesc în limfosarcom*, care poate debuta splenic, dar este de obicei un aspect parțial al unui proces sistemic. Splina mare nu prezintă caracteristici diferențiale în aceste boli; în schimb examenul sîngelui periferic, al puncției biopsii sau al biopsiei medulare și îndeosebi biopsia ganglionară, ca și proteinele plasmatice, V.S.H., fibrinogenul duc la precizarea naturii lezionale.

Leucemia mieloidă cronică realizează splenomegalii apreciabile prin metaplasie mieloidă splenică.

Splenomegalia din **polycythemia vera** poate ajunge la dimensiuni mari, alteori este abia detectabilă. Volumul sanguin total crescut, cifrele ridicate ale hematocritului, eritrocitelor și ale fosfatazei alcaline leucocitare sînt elementele de *diagnostic pozitiv*. Și în **anemia megaloblastică de tip Biermer** pot fi uneori întîlnite moderate splenomegalii, adesea ca indicatori ai unei hemolize însoțitoare.

În această categorie își găsesc locul și splenomegalia din **osteomielosele-roză** și **osteomielofibroză**. Diagnosticul acestei splenomegalii — semn clinic

capital al bolii — este uneori greu de diferențiat de alte entități ale sindromului mieloproliferativ și îndeosebi ale leucemiei mieloide cronice.

În leucozele acute limfoblastice și mieloblastice, splina este excepțional mare în fazele incipiente, ea devenind uneori palpabilă mai ales în formele prelungite.

Splina poate fi sediul unor metastaze carcinomatoase, plecate de la tumori primare pulmonare, mamare, uterine, gastrice, colice. Părerea că țesutul splenic ar conține substanțe antitumorale nu s-a putut confirma, dar oricum metastazele splenice sînt rare (aproximativ 2%). Splenomegalia tumorală se manifestă prin extinderea și compresiunea unor organe vecine, dureri, febră și deseori prin fenomene de „hipersplenism“, uneori prin hemoragii gastrointestinale, exsudate pleurale bazale stîngi și rupturi splenice.

SPLENOMEGALIILE CONGESTIVE

Acest tip de splenomegalii se realizează îndeosebi în cadrul sindromului de hipertensiune portală, care interesează hemodinamic splina (intercalată lateral, pe traiectul sistemului portal). Hipertensiunea portală poate rezulta de pe urma unui *bloc intrahepatic* (ciroză atrofică, ciroze colostatice, biliare), a unui *bloc prehepatic* (tromboză, stenoză, cavernom al venei porțe, tromboză sau obstrucție compresivă extrinsecă prin chisturi, adenopatii, tumori pancreatice) și prin *bloc suprahepatic* (stenoză sau compresiune a venei hepatice, în sindromul Budd-Chiari, pseudociroza pericarditică Pick, insuficiența cardiacă congestivă etc.).

În patogenia splenomegaliei nu intervine exclusiv factorul hemodinamic de stază, ci paralel — în raport cu durata procesului obstructiv — și un proces reactiv din partea parenchimului

splenic. Reiese că variate condiții pot produce o splenomegalie congestivă, care, la rîndul ei, aduce o coloratură patologică proprie, prin gradul de „hipersplenism“ pe care-l adaugă sindromului de hipertensiune portală.

În 1866, Banti a descris un sindrom de sine stătător, denumit de el „anemie splenică“, în care splina ar fi elementul primar și activ al bolii, care ar evolua în trei stadii: primul stadiu cu splenomegalie și anemie; al doilea, cu hepatomegalie; al treilea, cu ciroză atrofică și ascită. Astăzi acest sindrom este considerat a fi o formă clinică a cirozei hepatice.

ALTE BOLI ALE SPLINEI

ABCESUL SPLENIC

Abcesul splenic este rar, secundar unor stări piemice sau suprainfectării unui hematom splenic, produsă de stafilococi, streptococi, pneumococi, bacili coli, salmonelle. Este însoțit de febră, dureri în hipocondrul stîng, leucocitoză, ascensiunea diafragmului stîng. Se poate complica cu un abces subfrenic, poate perfora producînd peritonită, pleurezie stîngă transdiafragmatică.

Tratamentul constă în administrarea de antibiotice, splenectomie, drenaj chirurgical.

INFARCTUL SPLENIC

Acesta însoțește deseori unele afecțiuni hematologice (leucemia mieloidă cronică, osteomieloscleroza, *polycythemia vera*, limfoamele maligne) și complică endocardita septică. Se manifestă prin dureri vii, iradiate adesea în umărul stîng, frecături peritoneale prin perisplenită.

Tratamentul constă în repaus și administrare de sedative.

RUPTURA SPLINEI

Este urmarea unor traumatisme abdominale (accidente de circulație, palpare brutală) sau se produce spontan la spline foarte mari (în mononucleoza infecțioasă, leucoze, stări septice, abcese). Uneori, se realizează în două faze: o fază tacită, urmată de o fază dramatică.

Constituie o urgență chirurgicală.

ANEVRISMUL ARTEREI SPLINICE

Boală rară, anevrismul arterei splinice apare mai ales la femei adulte, ca urmare a unor traumatisme, infecții, embolii. Produce dureri vagi, neclare, în hipocondrul stâng; splina este mare; uneori se poate palpa frea-mătul produs de anevrism. Ruptura produce fenomene de șoc.

Tratamentul constă în reechilibrare circulatorie prin transfuzii masive și splenectomie.

„SPLENOZA“

Denumirea de „splenoză“ desemnează producerea unor autotransplante splinice peritoneale după ruptura splinei, care pot genera sute de noduli; este de obicei asimptomatică; rareori produce dureri sau compresii je-juno-ileale. Este o descoperire intra-operatorie.

HIPERSPLENISMUL ȘI CITOPENIILE „SPLENOGENE“

Noțiunea de „hipersplenism“ cuprinde stări citopenice sanguine, care par să fie provocate de spline mari, indiferent de natura acestor splenomegalii. Dintre aceste citopenii „splenogene“ fac parte: *anemii*, *leucopenii* și *trombocitopenii*, izolate sau asociate sub forma *pancitopeniei*. Ele sînt întâlnite, mai ales, în splenomegaliile mai accentuate de natură infecțioasă (malaria, tuberculoză, bruceloză, sifilis, sarcoidoză), de natură tumorală (leu-

coze, limfoame maligne), în boli însoțite de hipertensiune portală, în chistul hidatic și în tezaurismoze.

Conceptul și definiția hipersplenismului nu sînt pe deplin clarificate și fundamentate științific, ci apar mai mult ca termeni clinici, empirici.

Elementele componente ale hipersplenismului sînt: splenomegalia, citopenia sanguină interesînd una sau mai multe serii, hiperplazia medulară hematopoietică (urmată uneori de o hipoplazie finală) și efectul favorabil al splenectomiei — argument ce pledează pentru intervenția chirurgicală splenică în acest proces.

În esență, ar fi vorba de un dezechilibru în relația dintre splină și măduvă. Mecanismele prin care se realizează acest dezechilibru, care conduce final la citopeniile amintite, ar fi: a) sechestrarea și catabolismul splenic crescute (hemocaterază); b) inhibiția maturării și a diabazei celulelor medulare sub acțiunea splinei; c) mecanismul imun prin producția de anticorpi. Pentru fiecare dintre aceste ipoteze există argumente pro și contra. Observații clinice după splenectomie au putut confirma influențarea favorabilă a unor hemolize, a unor leucopenii sau trombocitopenii, în absența unor auto-anticorpi împotriva acestor celule. Cercetări izotopice au adus argumente pentru existența unei sechestrări splinice crescute a celulelor sanguine și normalizarea duratei de viață a hematiilor sau a trombocitelor după splenectomie. Studii experimentale asupra hipersplenismului indus prin metilceluloză au arătat, de asemenea, o scurtare a duratei de viață a eritrocitelor și scăderea producției medulare de celule sanguine. În splină se realizează condiții anatomice speciale: stagnarea celulelor, flux încetinit, acțiune de filtru în sinusurile splinice. Splina reprezintă dealtfel locul fiziologic de îndepărtare a celulelor sanguine îmbătrânite sau alterate patologic, mai ales

a eritrocitelor. Astfel, hipersplenismul nu ar fi decît o exagerare patologică a procesului normal de sechestrare și catabolism celular. La acestea se adaugă și funcția de rezervor, de depozit, a splinelor mărite, capabile să rețină pînă la 40—60% din volumul sanguin din sistemul port hepatic — situație care se realizează frecvent în cirozele cu stază portală mare. S-a observat, de asemenea, că se produce o creștere a volumului plasmatic, proporțională cu volumul splinei, ceea ce duce la false anemii prin hemodiluție.

În ceea ce privește acțiunea inhibitoare a splinei asupra măduvei hematopoietice, ea s-ar realiza prin substanțe de tip hormonal, rămase însă și azi ipotetice. Inhibiția ar interesa inițial procesul de maturare medulară, apoi pe cel de geneză și, în final, ar duce la aplazie medulară, de unde deducția că splenectomia trebuie efectuată precoce.

Experimente cu extrase splenice au reprodus adeseori citopenii, îndeosebi trombocitopenii și, uneori, au inhibat creșterea celulelor din culturi de țesuturi, fără însă ca acestea să fie constante și convingătoare.

În ultimii ani, hipersplenismul este explicat mai ales ca un proces imun, realizat prin producerea de către splină a unor anticorpi contra celulelor sanguine sau ale măduvei hematopoietice. Celulele încărcate cu anticorpi sînt mai fragile, sînt activ reținute în splină și distruse aici. Controversele asupra nomenclaturii și a mecanismului patogenic în cadrul hiperplenismului continuă, cu toate că în clinică acest concept empiric are adesea valoare practică, mai ales terapeutică.

În opoziție cu conceptul de „hipersplenism“, se folosește uneori termenul de „hiposplenism“ sau „asplenism“, care se realizează în absența congenitală a splinei și care reproduce tabloul sanguin postsplenectomic: apariția

eritrocitelor imature, nucleate, cu corpusculi Howell-Jolly, siderocite, celule „în semn de tras la țintă“, leucocitoză și trombocitoză.

INDICAȚIILE SPLENECTOMIEI ÎN BOLILE DE SÎNGE

Cu toate că funcțiile splinei și poziția ei în cadrul sistemului hematopoietic nu sînt încă pe deplin clarificate, s-au conturat unele indicații pentru splenectomie. Ele au dobîndit o bază mai științifică după introducerea tehnicilor izotopice de marcaj al celulelor sanguine (mai ales al eritrocitelor și trombocitelor), care au permis determinarea duratei de viață a acestora, cît și a sechestrării celulelor sanguine în splină și ficat (coeficientul splină/ficat).

La adult, splenectomia nu este urmată de efecte negative privind funcțiile de apărare sau de anticorpogeneză, acestea putînd fi suplate de alte componente limfatice. La copii însă, splenectomia implică unele riscuri infecțioase, oarecum constante (îndeosebi apariția de pneumonii severe), între altele și prin scăderea properdinei.

Indicații certe pentru splenectomie sînt unele anemii hemolitice. Dintre formele intrinsece (corpusculare) sferocitoza ereditară (icterul hemolitic congenital) este o indicație sigură pentru splenectomie, știut fiind că hemoliza este aproape exclusiv splenică; efectele generale asupra dezvoltării psiho-fizice sînt deosebit de pozitive după splenectomie.

În *cliptocitoza congenitală* splenectomia are indicație doar cînd coexistă o anemie marcată.

În *formele nesferocitare*, mai ales în *anemiile hemolitice prin deficit congenital de piruvatkinază*, mai puțin în cele cu deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază, se obțin rezultate doar cînd investigațiile izotopice certifică o hemoliză splenică importantă, la

bolnavi cu crize hemolitice frecvente, necesitând transfuzii repetate.

Thalassemia major și *drepanocitoza* justifică splenectomia doar în prezența unor indicii de „hipersplenism“, cu spline mari, necesitând transfuzii repetate. Mai puțin clare sînt indicațiile splenectomiei în anemiile hemolitice dobîndite. Și aici indicii izotopici de hemoliză splenică, gradul anemiei, caracterul evolutiv al bolii și intensitatea compensației medulare sau eșecul unor tratamente (corticoterapia) constituie argumente pentru splenectomie.

Leucopeniile însoțite de splenomegalie (sindromul Felty, neutropenia ciclică) beneficiază de splenectomie, mai ales dacă tratamentul cu corticoizi a fost inefficient.

Dintre *trombocitopenii*, forma cronică a *purpurei trombocitopenice idiopătice intermitente (PTI)* — considerată azi ca boală imunologică — constituie o indicație clară de splenectomie, dacă nu s-au obținut rezultate favorabile după 2—3 luni de terapie imunosupresivă (corticoizi, Vincristină), persistînd sau agravîndu-se manifestările hemoragice. În formele cu hemoragii severe, indicația splenectomiei este certă, punîndu-se doar problema alegerii celui mai potrivit moment pentru intervenție.

Splenectomia se mai practică în acele forme de PTI în care terapia imunosupresivă ameliorează sîngerările, dar la care după 6 luni persistă trombocitopenia. Splenectomia este contraindicată în trombocitopenia din lupusul eritematos diseminat.

În *panmielopatii* cu scurtarea duratei de viață a hematiilor și cu semne de hemoliză, splenectomia este uneori utilă.

Osteomieloscleroza poate constitui și ea o indicație pentru splenectomie, cu condiția ca măduva să nu fie aplazică, iar splina să nu fi devenit organul hematopoietic principal care asigură,

într-un anumit grad, un echilibru hematologic.

În *bolile maligne ale sîngelui*, indicațiile splenectomiei se rezumau în trecut la procesele hemolitice sau citopenice (îndeosebi trombocitopenice), satelite unor hemopatii maligne. Splenectomia constituie o indicație de necesitate în formele hipersplenomegalice, care produc tulburări de vecinătate prin procese compresive.

În ultimii ani s-au precizat unele indicații pentru splenectomie, îndeosebi în *limfogranulomatoza malignă*.

În toate stadiile bolii Hodgkin, laparotomia cu splenectomie își găsește o indicație atît pe plan diagnostic (permițînd descoperirea unor determinări abdominale inaparente clinic sau radiologic), cît și pe plan terapeutic (prin îndepărtarea unuia dintre cele mai voluminoase organe limfatice, adesea punct de plecare al unor diseminări ulterioare ale bolii). Splenectomia s-a dovedit favorabilă și în privința „dezinhibării“ medulare; duce la dispariția unor procese hemolitice și citopenice autoimune satelite și creează condiții de toleranță terapeutică deosebit de bună pentru chimioterapia citostatică și radioterapia agresivă, care se practică în ultimul timp în vederea sterilizării focarelor de boală.

Și în *leucoza granulocitară cronică* s-a preconizat recent practicarea splenectomiei, în faze inițiale ale bolii, pe considerentul că sînt indicii că primele celule blastice cu atipii cromozomiale, anunțînd o metamorfoză acută a bolii, s-ar găsi în splină. Splenectomia își găsește indicație și în limfoamele nehodgkiene, în care splina este unica sau în orice caz localizarea dominantă a procesului proliferativ (cum se întîmplă uneori în limfosarcom, limfoblastom gigantomfolicular, leucoza limfatică cronică).

Ar mai fi de menționat aici problematica splenectomiei în *sindromul de hipertensiune portală*. Splina poate

intervenii defavorabil în această situație, pe de o parte prin rolul de obstacol fibros, intercalat pe traiectul vascular, cât și prin influențele citopenizante pe care le exercită. Variate tehnici operatorii de anastomoză porto-cavă au fost preconizate pentru exonerarea sistemului port hepatic (spleno-renală sau cavo-mezenterică); ele sînt relativ bine suportate și sînt rareori însoțite de encefalopatie. S-a văzut însă că nici una nu poate remedia citopeniile, uneori foarte marcate, care însoțesc deseori acest sindrom. Splenectomia poate influența favorabil aceste stări citopenice, dar este o indicație care implică riscuri majore, mai ales hemoragice.

În sfîrșit, mai menționăm și unele indicații rare, în care splenectomia poate fi luată în considerare: *tuberculoza splenică*, *sarcoidoza*, *hipogammaglobulinemia*, *porfirie congenitală* și, mai recent, în *transplantul renal*.

Consecințele splenectomiei sînt variate, interesînd îndeosebi modificările cantitative ale elementelor figurate ale sîngelui. Dintre cele mai constante sînt de menționat variațiile precoce ale seriei roșii (anemii sau poliglobulii pasagere, cu simptome de regenerare activă eritroblastică), care se echilibrează de obicei după 3 luni.

Frecvente sînt leucocitoza precoce (moderată) și cea tardivă (după a 15-a zi), aceasta din urmă este mai accentuată, putînd ajunge la 30—40 000. Uneori se constată eozinofilie (10—20%). Trombocitoza postsplenectomie este însă cel mai constant fenomen. Apare în peste 50% din cazuri, imediat după ablație, și poate atinge valori ridicate de peste 1 000 000 de trombocite/mm³. Are o durată variabilă, dar este de obicei pasageră. Poate lua în unele cazuri caracterul unui fenomen durabil, patologic, și să se însoțească de complicații trombo-

tice sau de coagulopatie de consum. În aceste situații se impune un tratament anticoagulant (cu heparină și cumarinice), unii autori preconizînd un tratament profilactic cu substanțe antiagregante trombocitare: aspirină, dipiridamol).

Alte complicații postsplenectomie, mai rare, sînt: pneumonii la copii, reacții exsudative pleurale stîngi, fenomene hemoragice variate (digestive, cutanate, genitale), sîngerări în loja splenică, formarea de abcese subfrenice, tromboză mezenterică sau portală. Succesul unor splenectomii nu poate fi anticipat (cu excepția celor două indicații majore: sferocitoza ereditară și PTI); nu asigură întotdeauna o vindecare certă, iar precesiunea frecventă a unor terapii imunosupresive cu corticoizi sau citostatice poate genera complicații. De aceea, riscul operației trebuie evaluat cu răspundere.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Barta, I.** — Erkrankungen der Milz, Gustav Fischer, Jena, 1972.
- Berceanu Șt. și colab.** — Hematologie clinică, Edit. medicală, București, 1977.
- Popa, G.** — Sindroamele hemoragice, Colecția „Cum tratăm“, Edit. medicală, București, 1973.
- Rakoczy, N.** — Pathologie und Therapie der Lymphogranulomatose, Akad. Kiadó, Budapest, 1968.
- Stohbe, H.** — Untersuchungen von Blut und Knochenmark, Gesundheit, V. V., Berlin 1974.
- Stohbe, H., Stieglitz, R.** — Autoimmunn Erkrankungen in der Hämatologie, Akad. Verlag, Berlin, 1969.
- Williams-Beutler, Erslev, Rundels** — Hematology, McGraw Hill Co., New York, 1976.
- Wintrobe, H.** — Clinical Hematology, Lea and Febiger, Philadelphia, 1958.

CLASIFICAREA BOLILOR REUMATICE

BOLILE APARATULUI LOCOMOTOR

CLASIFICAREA BOLILOR REUMATICE

Clasificarea unui ansamblu de boli este un instrument de lucru. Ea ajută diagnosticul și, implicit, are un rol orientativ în terapeutică. Dezbaterile pe plan internațional nu au dus până în prezent la un acord unanim nici în ceea ce privește clasificarea, nici în ceea ce privește nomenclatura. Dificultatea principală în ceea ce privește clasificarea bolilor reumatice constă în lipsa unui criteriu unic, iar în ceea ce privește nomenclatura, dificultățile se leagă de anumite tradiții, concepții dominante, variabile de la țară la țară.

În clasificarea pe care o prezentăm se ține seamă de discuțiile care au avut loc în țara noastră, pe baza dezbaterilor internaționale, iar pe plan de nomenclatură, de denumirea care a intrat cu ponderea cea mai mare în uz. În lipsa criteriului unic, încadrarea bolilor reumatice într-un grup sau altul va fi legată de factorul dominant etiologic, patogenetic sau morfologic.

A. Reumatisme articulare

1. Reumatisme inflamatorii

a) Reumatismul acut (febră reumatică, boala Bouillaud, reumatism Bouillaud-Sokolowski etc.).

b) Poliartrita reumatoidă (poliartrita cronică evolutivă, poliartrita cronică primară etc.).

Forme atipice ale poliartritei reumatoide:

- Poliartrita psoriazică
- Boala Still-Chauffard (poliartrită splenoadenomegalică)
- Sindromul Felty (poliartrita splenoadenomegalică leucopenică).
- Sindromul Sjögren (poliartrita cu keratoconjunctivită uscată).
- Sindromul Reiter (poliartrita cu uretrită și conjunctivită)

c) Spondilita anchilozantă (spondilita anchilopoietică, spondilartrita anchilozantă, boala Bechterew, boala Strümpell-Marie)

d) Alte reumatisme inflamatorii

- Hidartroza intermitentă
- Reumatismul palindromic

2. Reumatisme degenerative

a) Artroze și poliarthroze (osteoartrite)

b) Discopatii, hernii de disc

B. Reumatisme abarticulare sau extra-articulare (cu caracter inflamator sau degenerativ)

- Bursite
- Fascite
- Fibrozite
- Miozite, mialgii
- Nevralgii, nevrite
- Periartrite
- Tenosinovite, tendinite, peritendinite.

Artrite secundare acțiunii unor agenți infecțioși cunoscuți

A. Agenți bacterieni: 1) brucele; 2) gonococi; 3) bacili tuberculoși; 4) pneumococi; 5) salmonelle; 6) stafilococi; 7) streptococi; 8) *Treponema pallidum*; 9) alte bacterii

B. Alți agenți infecțioși: 1) rickettsii; 2) virusuri; 3) ciuperci; 4) paraziți

Boli ale țesutului conjunctiv

- A. Lupusul eritematos sistemic
- B. Periarterita nodoasă
- C. Sclerodermia difuză
- D. Polimiozita și dermatomiozita etc.

Manifestări articulare secundare altor boli

A. Manifestări posttraumatice sau secundare unor boli neurologice

- a) Artritele post-traumatice
- b) Sifilisul terțiar (artropatia tabetică)
- c) Siringomielia
- d) Sindromul „umăr-mână“
- e) Tulburări statice
- f) Altele

B. Artropatii asociate cu tulburări endocrine și metabolice

- a) Diabetul
- b) Ocronoza
- c) Boala Gaucher
- d) Hiperparatiroidismul
- e) Acromegalia
- f) Hipotiroidismul
- g) Guta
- h) Hipovitaminoza C
- i) Osteoporoza de involuție

C. Artropatii alergice

- a) Eritemul polimorf
- b) Eritemul nodos
- c) Sindroamele purpurice
- d) Purpura reumatoidă
- e) Boala serului

D. Artropatii în bolile singelui

- a) Leucemii
- b) Hemofilie
- c) Hemoglobinopatii
- d) Agammaglobulinemie

E. Artrite în pneumopatii

- a) Sarcoidoză
- b) Osteoartropatia hipertrofiantă pneumică

F. Manifestări articulare cu caracter psihogen

G. Artropatii în boli congenitale

- a) Sindromul Marfan
- b) Boala Ehlen-Danlos
- c) Boala Hurler
- d) Displazia congenitală a șoldului
- e) Boala Morquio

II. Manifestări articulare în tumori

- a) Sinovialom
- b) Sinovita viloasă pigmentară
- c) Tumori ale tendoanelor
- d) Tumori primitive postarticulare
- e) Metastaze
- f) Mielomul multiplu
- g) Tumori benigne articulare
- h) Sindroame paraneoplazice

Clasificarea menționată mai sus are un caracter mai larg, propunându-se în același timp să enumere diferite manifestări articulare cu care este confruntat internistul și să dea unele noțiuni de nomenclatură.

În țara noastră este folosită o clasificare mai simplă, elaborată de Comisia reumatismului a Academiei R.S.R. și a Ministerului Sănătății, în anul 1963:

I. Boli reumatismale

A. Articulare și viscerale, cu caracter inflamator

- 1. Reumatismul articular acut
- 2. Reumatismul secundar infecțios de cauză cunoscută

3. Poliartrita reumatoidă

4. Spondilita anchilozantă

B. Articulare cu caracter degenerativ

1. Artroze — Poliartroze

2. Spondiloze

C. Abarticulare periferice, cu caracter inflamator sau degenerativ

- 1. Mialgii
- 2. Miozite
- 3. Tendinite
- 4. Tenosinovite
- 5. Bursite
- 6. Periartrite
- 7. Nevralgii — Nevrite

II. Manifestări de tip reumatic în alte boli

- 1. Alergoze
- 2. Colagenoze
- 3. Afecțiuni dismetabolice
- 4. Endocrinopatii
- 5. Psoriazis
- 6. Boli de sistem, hemopatii
- 7. Boli neurologice
- 8. Osteocondropatii
- 9. Boli de origine traumatică
- 10. Boli de origine psihică etc.

REUMATISMUL ARTICULAR ACUT

Reumatismul articular acut (RAA) (febra reumatică, reumatismul Bouillaud-Sokolski, boală reumatismală, reumatismul poliarticular acut, reumatismul cardio-articular specific) este o complicație a infecțiilor cu streptococi β -hemolitici din grupa A și se caracterizează prin una sau mai multe din următoarele manifestări majore: poli-artrită acută mobilă, cardită, coree, eritem marginat, noduli subcutanați.

În Europa, incidența bolii este cuprinsă între 0,10 și 2% din întreaga populație. Deși afectează toate vîrstele, RAA este mai frecvent între 3 și 27 de ani. Importanța sa socială rezultă din sechelele carditei reumatismale. Prevalența acesteia este de 0,7—1,6‰ — pentru copiii de vîrstă școlară și de 6—9‰ — pentru tinerii de 18—22 de ani.

Etiologie și epidemiologie. Reumatismul articular acut este produs de mai multe tipuri de streptococi β -hemolitici din grupa A. Mecanismul prin care agentul etiologic induce boala este incomplet cunoscut.

Streptococul se clasifică în funcție de proprietățile sale hemolitice (aspectul coloniilor microbiene cultivate pe plăcile cu geloză-sînge) și serologice

(caracterele antigenice ale polizaharidelor și proteinelor din peretele celulei bacteriene). Streptococul β -hemolitic produce un halou clar în jurul coloniilor datorită acțiunii hemolizinelor extracelulare (streptolizina O și/sau S). Acest caracter îl deosebește de streptococul α -hemolitic (*Str. viridans*), care produce o zonă de hemoliză incompletă de culoare verzuie, și de streptococul γ -nehemolitic. În funcție de polizaharidul capsular, streptococul se clasifică în grupe desemnate cu litere de la A la N (Lancefield). În cadrul fiecărei grupe se individualizează tipuri bacteriene după proprietățile antigenice ale proteinelor M și T capsulare.

Pentru om sînt patogeni streptococii α -hemolitici din grupele A, C și G, iar saprofiți sînt: streptococul α -hemolitic și nehemolitic, enterococii și streptococii β -hemolitici din grupele B și F.

În cadrul grupului A se disting trei populații microbiene: streptococii care infectează gîtul și produc RAA (tipurile 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24), streptococii care infectează gîtul și produc glomerulonefrita acută (GNA) (tipul 12) și streptococii care infectează pielea și produc GNA (tipurile 4, 52, 57). Streptococii care infectează pielea nu

produc niciodată RAA, deși pot fi cultivați din gîtul unor purtători. De obicei, tipurile care dau RAA nu produc și GNA. Totuși, pot apărea cazuri sporadice de GNA produse de streptococi de tip 1, 3 și 6.

Existența unei legături cauzale între streptococii β -hemolitici din grupa A și RAA este susținută în special de observații epidemiologice. Astfel, între epidemiologia faringoamigdalitei streptococice și aceea a RAA este o interrelație atît în ceea ce privește legătura temporală dintre cele două boli, cît și în ceea ce privește influența diferiților factori asupra incidenței, prevalenței și severității lor.

Între amigdalita streptococică sau scarlatină și debutul RAA trec de obicei 1—4 săptămîni. Pentru coree acest interval poate ajunge pînă la 6 luni. În momentul apariției manifestărilor febrei reumatice, argumentarea etiologiei streptococice a anginei care le-a precedat se bazează, în principal, pe metode serologice, care demonstrează prezența în sîngele bolnavilor a anticorilor dirijați împotriva unor antigene streptococice (streptolizina O, hialuronidaza, streptokinaza, dezoxiribonucleaza B). Pentru a exclude cu fermitate o infecție streptococică recentă trebuie determinați toți acești anticorpi. Totuși, pentru practică cele mai folosite determinări sînt: titrul ASLO — pentru majoritatea manifestărilor RAA și anti-DNA-aza B — pentru coree. Titrul ASLO poate fi găsit normal (mai mic de 200 u) în prima săptămînă de boală. El crește însă mult în următoarele 2—3 săptămîni la 80—85% din cazuri. Cultivarea streptococilor β -hemolitici din gîtul bolnavilor de RAA se poate obține într-un procent mai mic de cazuri (50%).

Vîrfurile epidemiologice ale RAA merg paralel cu acelea ale infecției faringiene: ele se situează între 5 și 17 ani, în zonele temperate, la sfîrșitul iernii și la începutul primăverii, în co-

lectivități care trăiesc în condiții social-economice ase năătoare.

Frecvența cu care RAA apare la indivizii cu amigdalită acută streptococică netratată variază între 0,3 și 3%, în funcție de forma clinică a anginei, virulența germenului, durata prezenței sale în faringe și de intensitatea răspunsului imun al gazdei. Amigdalitele exsudative cu febră, titrul ASLO mare și prezența streptococilor în faringe timp de 3 săptămîni se complică mai frecvent cu RAA, decît infecțiile faringoamigdalene ușoare cu titrul ASLO mic.

Tratamentul cu Penicilină al faringitei streptococice previne apariția primului sau următoarelor puseuri de RAA. Faptul constituie un argument convingător pentru etiologia streptococică. Deoarece imunitatea cîștigată în urma infecțiilor streptococice are o specificitate de tip, același individ poate face amigdalite de tip bacterian diferit. Acest fapt are două consecințe: pe de o parte, riscul de a face RAA este mărit la indivizii cu amigdalite streptococice repetate, iar pe de altă parte devin posibile mai multe puseuri de RAA la același individ. În sfîrșit, un puseu reumatismal apare mai frecvent la bolnavii care au mai avut în antecedente manifestări de RAA (în special cardită), decît în populația fără antecedente reumatismale.

Faptul că numai o parte dintre persoanele cu amigdalită streptococică netratate fac febră reumatică ar putea avea o explicație genetică. Aglomerarea familială a cazurilor de RAA nu constituie un argument decisiv pentru aceasta, faptul putînd fi explicat prin existența unor factori exteriori genotipului, generați de coabitare. Totuși, trebuie reținută observația că la rude manifestările RAA sînt asemănătoare. De exemplu: incidența coreei reumatismale este de 40 de ori mai mare la rudele bolnavilor reumatice cu coree, decît la rudele bolnavilor fără coree. Se

pare că factorul transmisibil care controlează susceptibilitatea la RAA ține de natura reacției tisulare la sistemul antigenic streptococic și are caracter mendelian recesiv.

Anatomie patologică. Leziunile histologice din RAA sînt de tip: inflamator-exsudativ (edem, limfocite, plasmocite), degenerativ (degenerescență mucoidă, fibrinoidă, necroză), proliferativ-granulomatos (nodulul Aschoff-Talalaev sau granulomul reumatismal) și scleros. Nodulul Aschoff-Talalaev (AT) este considerat leziunea caracteristică în RAA. Celelalte trei tipuri lezionale se întîlnesc și în alte boli. Leziunile RAA se dispun în general în mezenchimul perivascular al diferitelor organe și seroase, la nivelul vaselor mici și celulelor musculare cardiace, striate și netede. Aspectul lezional local depinde de organul sau țesutul afectat și de faza evolutivă a bolii. Leziunile exsudative și degenerescența mucoasă apar precoce, iar leziunile scleroase pot persista toată viața.

Leziunile de tip proliferativ predomină în miocard și mușchii scheletici. Nodulul AT tipic se găsește în miocard, lângă micile vase sau în zonele de degenerescență sau necroză miofibrilară și/sau în valve. Are formă rotundă sau ovalară, cu diametrul de 500—1 000 μ . Componentele sale esențiale sînt încă discutate de diverși autori. Toți sînt de acord însă cu existența unei mase centrale omogene acidofile cu predominanța fibrinoidului, înconjurată de celule de tip histiocitar. Nodulii subcutanați periarticulari reprezintă, probabil, un agregat de asemenea mici leziuni granulomatoase. Nodulul AT miocardic apare în 50—70% din cazurile de RAA și nu se corelează cu semnele clinice și umorale de inflamație.

Leziunile de tip exsudativ și degenerativ predomină în sinoviale și seroase (pericard, pleură).

În valve predomină degenerescența fibrinoidă și necroza — în perioadele

acute ale bolii și remanierele scleroase — tardiv. Dilatarea inelului valvular, distrugerea valvulelor și retracția cordajelor tendinoase produc insuficiențe valvulare. Fuzionarea foițelor și a comisurilor duce la stenoză. Modificările fibroase progresează cu vîrsta, amplificînd consecințele hemodinamice nefavorabile asupra performanței cardiace. Degenerescența miofibrilară, edemul și infiltratul celular inflamator din miocard explică instalarea insuficienței cardiace secundare miocarditei reumatismale.

În vasele mici apar leziuni de angeită necrotică (vezi „Poliarterita nodoasă”). Frecvent sînt afectate vasele sinovialei, *vasa vasorum* de la nivelul coronarelor și de la originea colateralelor aortei.

Din cauza mortalității scăzute, descrierea anatomiei patologice a coreei nu este completă. Se găsesc: edem, leziuni degenerative în substanța cenușie, endarterita vaselor mici meningiene și corticale, noduli cu celule limfocitare.

În rinichi s-au descris leziuni subclinice, care constau în prezența unor depozite glomerulare focale vizibile la microscopul electronic, alcătuite din complexe imune, demonstrabile prin imunofluorescență.

În ficat s-au găsit: steatoză, citoliză, dislocarea prin edem a traveelor hepatice.

În plămîni inflamația reumatismală este primitiv interstițială, datorită afectării vasculare. Se găsesc leziuni fibrinoide, necroză și granuloame reumatismale.

Scleromalacia perforans este leziunea oculară echivalentă nodulului subcutanat.

Patogenia leziunilor RAA este incomplet cunoscută. Trei ipoteze de lucru caută să o explice, dar nici una dintre ele nu prezintă secvența completă a fenomenelor de boală. Faptul care face ca toate cele trei ipoteze să fie citate este generat de necunoașterea

antigenului sau produselor streptococice care declanșează RAA. Streptococii ar putea iniția boala fie direct — prin acțiunea în țesuturi a corpurilor microbieni vii sau a produsilor lor toxici, fie indirect — prin declanșarea unor mecanisme imunologice.

1. Invazia țesuturilor de către streptococii vii (corpi bacterieni obișnuiți sensibili la Penicilină sau forme L fără pereți celulari sensibili la Tetraciclină) nu a putut fi dovedită prin studii bacteriologice și epidemiologice.

2. Afectarea țesuturilor prin acțiunea toxică directă a unor produse streptococice este posibilă. S-a arătat că streptolizinele A și S sînt hemolizine puternice. Colesterolul inhibă streptolizina O. Pacienții cu mixedem, nefrită și diabet fac rar RAA, iar dieta bogată în ouă diminuează rata RAA după infecții streptococice. Acțiunea protectoare a gălbenușului de ou se poate explica prin conținutul crescut în colesterol sau prin prezența unor substanțe ca N-2-hidroxietil-palmitamida, cu acțiune antiinflamatorie puternică. O variantă a teoriei toxice presupune că la nivelul țesuturilor afectate de toxinele streptococice circulante migrează, într-o a doua etapă, macrofage încărcate cu streptococi care întrețin reacția inflamatorie.

3. Existența unor mecanisme imunologice în RAA este sugerată de următoarele fapte:

a) În sîngele bolnavilor reumatici se găsesc anticorpi dirijați împotriva antigenelor streptococice intra- și extracelulare. Cu excepția streptolizinei S, celelalte produse streptococice extracelulare (streptolizina O, hialuronidaza, streptokinaza, difosfopiridinucleotidaza, dezoxiribonucleaza, toxina eritrogenă, proteinaza streptococică) sînt puternic imunogene. Titrurile anticorpilor produși de ele sînt mai mari la bolnavii cu RAA, decît la cei cu amigdalite streptococice necomplicate.

Acești anticorpi nu protejează contra noilor infecții streptococice.

Anticorpii corespunzători unor antigene streptococice celulare sînt mai puțin numeroși. Mai cunoscuți sînt cei dirijați împotriva proteinelor M și T și polizaharidului capsular. Anticorpii anti-proteină M și T sînt singurii anticorpi protectori generînd o imunitate de tip.

Pe de altă parte, răspunsul anticorpice al bolnavilor reumatici la antigene nestreptococice este asemănător cu cel al indivizilor fără reumatism. Există deci în RAA o hiperreactivitate imunitară umorală față de antigenele streptococice. Ea se însoțește de creșterea numărului limfocitelor B circulante.

b) Între unele antigene streptococice — situate în peretele bacteriei și în membrana sa celulară — și unele molecule structurale cardiace și ale altor țesuturi există similitudine antigenică. Astfel, antigenul proteic aflat în complex molecular cu proteina M și antigenul situat în membranele celulare se înrudesc cu constituenții miocardici situați în sarcolemă, sarcoplasma subsarcolemală și discurile intercalare ale fibrelor cardiace, cu unele antigene din fibrele musculare netede situate în pereții vaselor și în endocard și din fibrele musculare striate. Antigenul polizaharidic din peretele streptococului reacționează încrucișat cu glicoproteinele valvulelor, pielii, cartilajelor, lichidului sinovial și corneii. Anticorpii corespunzători acestui polizaharid persistă după atacul de RAA numai la acei bolnavi care rămîn cu o valvulopatie reziduală.

c) În serul a 80% din bolnavii cu RAA se detectează, *in vitro*, prin diferite tehnici imunologice, anticorpi dirijați împotriva unor constituenți ai cordului normal sau afectat de cardită și împotriva mușchilor scheletici. Frecvența acestor autoanticorpi este mai mare la bolnavii în puseu și cu cardită decît la cei în fazele clinice inactive.

Ei apar înainte sau după debutul semnelor clinice. Titrurile lor scad în următoarele 3 luni până la dispariție sau persistă la niveluri mici unul sau mai mulți ani. Acești anticorpi sînt absenți sau apar în titru mic la bolnavii cu alte boli reumatismale.

O parte dintre acești autoanticorpi circulanți (50% din bolnavii cu RAA sau cu cardiopatie reumatismală inactivă și 25% din pacienții cu infecții streptococice recente) pot fi absorbiți cu extracte streptococice; cu alte cuvinte, ei reacționează încrucișat cu antigene streptococice și cu constituenți miocardici.

Studiul în imunofluorescență al cordului bolnavilor decedați prin cardită reumatismală și al biopsiilor de urechiuse prelevate de la pacienții cu cardiopatii reumatismale active găsește depozite de imunoglobuline (IgG, IgA, IgM) și complement localizate în miofibrile și în pereții vaselor, în regiunile unde este localizat antigenul miocardic care reacționează încrucișat cu unele antigene streptococice. În aceste regiuni se găsesc și modificări histochimice (se colorează cu acidul periodic Schiff și dezvoltă metacromazie cu albastrul de toluidină) și electronomicroscopice (modificări ale sarcolemei și membranelor bazale, collagen degenerat). Aceste modificări sugerează posibilitatea patogenității acestor autoanticorpi.

O altă parte a anticorpilor circulanți anti-miocard nu reacționează încrucișat cu antigenul comun streptococului și miocardului. Ei ar putea rezulta din autoimunizarea cu antigene miocardice eliberate secundar inflamației reumatice în același mod în care apar anticorpii anti-miocardici după cardiectomie, în infarctul de miocard sau anticorpii anti-ficat în intoxicația cu tetraclorură de carbon.

d) Titrul complementului hemolitic serie este crescut în fazele acute ale RAA. Acest fapt este considerat ca un semn de inflamație acută.

e) Aspectul histologic al granulomului reumatismal și faptul că la nivelul nodului AT nu se găsesc depozite de imunoglobuline și complement sînt observații care sugerează posibilitatea intervenției unor mecanisme imune de tip IV (prin hipersensibilizare întârziată). În ceea ce privește testele cutanate la antigene streptococice, datele sînt contradictorii și nu au specificitate din cauza impurității preparatelor folosite. În general, reacțiile cutanate nu diferă semnificativ în populația reumatică și nereumatică. Incidența testelor pozitive crește cu vîrsta și în epidemiile de amigdalită streptococică. În eritemul nodos ele sînt semnificative cînd sînt intens pozitive și induc reacții sistemice odată cu agravarea leziunilor cutanate nodulare. Pe de altă parte, la 40% din bolnavii reumatici se constată scăderea periferică a limfocitelor T, ceea ce ar sugera deficit al răspunsului celular mediat. S-a arătat de asemenea că limfocitele periferice ale bolnavilor cu RAA sînt rezistente la acțiunea streptolizinei S, care este un mitogen blastice în culturile cu limfocite ale indivizilor nereumatici. Ele își păstrează totuși proprietatea de a reacționa la PHA.

În concluzie, în RAA există modificări imunologice umorale și celulare. Aceste modificări sugerează intervenția următoarelor tipuri de reacții de hipersensibilizare:

— tipul II (citotoxic), prin autoanticorpii ce reacționează încrucișat cu antigenele streptococice și țesut cardiac;

— tipul III, prin complexe antigen-anticorp circulante, în exces de antigen, ca în boala serului;

— tipul IV, mediat celular.

Aceste mecanisme se pot intrica și potența. De pildă, procesele autoimune pot completa reacția de hipersensibilizare declanșată de antigenele streptococice. Astfel, autoanticorpi — asemenea celor apăruiți la reumatici —

pot fi produși în titru mare la iepuri dacă li se injectează un vaccin streptococic preparat pe un mediu nutritiv ce conține extracte de cord de iepure. La fel, o reacție de hipersensibilizare de tip întârziat ar putea iniția sau accentua leziunile miofibrilelor, contribuind astfel la histogeneza nodulului AT.

Simptomatologie. RAA este precedat în 75% din cazuri de amigdalite acute exsudative. La 25% din bolnavi infecția streptococică este mai atenuată. Ea poate trece neobservată atunci când nu produce dureri la deglutiție. Intervalul dintre faringoamigdalita streptococică și debutul RAA se numește perioadă latentă. De cele mai multe ori acest interval este asimptomatic; ocazional, se poate găsi viteza sedimentară a hematiilor crescută. La 40% din RAA bolnavii acuză în această perioadă astenie, subfebrilitate și artralгии.

Debutul RAA este de obicei acut în formele articulare și insidios în formele cu cardită. Manifestările clinice sînt sistematizate pe baza criteriilor de diagnostic stabilite de Jones în 1944 și modificate de Rustein (1955) și Stollerman (1965).

● **Criteriile majore** cuprind: cardita, poliartrita, coreea, eritemul marginat și nodulii subcutanați. Severitatea uneia dintre aceste manifestări clinice majore variază independent de celelalte.

Criteriile minore cuprind: artralgiile, febra, modificările umorale (viteza de sedimentare a hematiilor, leucocitoza, proteina C-reactivă) și ECG (prelungirea intervalului P—R), prezența în antecedente a RAA sau a carditei reumatismale. Diagnosticul de RAA se pune în prezența a două semne majore sau a unui semn major asociat cu două minore, dacă se poate demonstra că toate aceste manifestări au fost precedate de o infecție streptococică. În lipsa dovezilor unei infecții streptococice recente (vezi „Etiologia”) crește

numărul afecțiunilor cu care trebuie făcut diagnosticul diferențial. În prezența coreei, aceste dovezi nu sînt obligatorii.

De obicei manifestările majore se însoțesc de febră, tahicardie, transpirație. Frecvent febra atinge 38—40° și are oscilații. Febra durează 3—4 săptămîni, apoi poate ceda spontan. Bolnavul cu coree este de obicei afebril.

Manifestările articulare. Caracteristică pentru RAA este poliartrita migratorie și fugace. Sînt prinse de obicei articulațiile mari (genunchi, glezne, cot, pumn, șold) într-o succesiune rapidă, fiecare articulație fiind afectată o singură dată timp de 3—5 zile. Poliartrita durează 2—3 săptămîni și nu lasă sechele articulare. Suferința se localizează rar la umeri, coloana vertebrală, articulațiile mici ale mîinii și piciorului, articulația temporomandibulară. Țesuturile periarticulare sînt tumefiate, roșii, calde și extrem de dureroase la mobilizarea activă. Exsudatul articular este puțin, tulbure, cu neutrofile și steril.

La copii, poliartrita poate lipsi, fiind înlocuită de oligo- sau monoartrite, tremante sau artralгии, tendonalgii sau mi-algii, care trebuie diferențiate de durerile de creștere.

Cardita este mai frecventă între 6 și 12 ani. Incidența carditei în timpul primului puseu reumatismal este de 40%.

Diagnosticul de cardită reumatismală este sugerat de acuzele bolnavului (palpitații, dureri precordiale, dispnee) și se bazează pe examenul fizic, care poate decela următoarele semne: modificări ale zgomotelor inimii, frecătură pericardică, cardiomegalie și insuficiență cardiacă congestivă.

Endocardita este cea mai frecventă manifestare a carditei. Ea se localizează mai des la nivelul valvulelor (50% la mitrală; 20% la aortă; 29% la mitrală și aortă; 1% la pulmonară și tricuspidă) și mult mai rar la endo-

cardul mural. Insuficiențele valvulare se constituie înaintea leziunilor stenotice.

Debutul unei valvulopatii este semnalat de modificarea zgomotelor cardiace și de apariția unor sufluri sistolice sau diastolice. Asurzirea zgomotului I la mitrală și a zgomotului II la aortă apare și în miocardită, și în pericardită; comportă subiectivism și are o valoare practică redusă. Suflurile diastolice sînt în marea lor majoritate organice, pe cînd organicitatea suflurilor sistolice este mai greu de demonstrat. Afirmatia de suflu sistolic organic se bazează pe durata mare, intensitatea de gradul 3—6, coexistența cu un freamăt și nemodificarea cu fazele respirației și cu poziția. Suflurile sistolice funcționale apar la tineri, cu febră și tahicardie, își au originea la nivelul pulmonarei, sînt sufluri „de eiecție” și intensitatea lor scade în inspirație. Cînd organicitatea suflurilor este îndoielnică, posibilitatea ca bolnavii respectivi să aibă totuși cardită este de 10%. Cînd caracterele suflului permit încadrarea lui între suflurile organice, crește riscul instalării sechelelor carditei. El este de 50% pentru bolnavii fără cardiomegalie și fără insuficiență cardiacă și de aproape 100% pentru cei care au și aceste semne de cardită. În sfîrșit, o posibilitate mai rară este aceea ca o valvulopatie cronică să apară la un individ care nu a prezentat în cursul puseului reumatismal nici un semn de cardită.

Frecvența *miocarditei reumatismale* este variabilă (40—80% din totalul miocarditelor) în funcție de criteriile folosite. Ea însoțește de obicei *endo-* și *pericardita*.

Diagnosticul clinic se bazează pe diminuarea intensității zgomotelor, tahicardia neconcordantă cu febra sau persistentă după defervescență, galop, suflu sistolic de insuficiență mitrală „miocardică” (prin dilatarea inelului fibros mitral și inflamația mușchilor

papilari și cordajelor tendinoase), cardiomegalie, insuficiență cardiacă. ECG evidențiază tulburări de conducere (prelungirea intervalului *P—R*, fenomenul Wenckebach, disociere atrio-ventriculară), turtirea-negativarea undei *T*, subdenivelarea segmentului *ST*.

Pericardita reumatismală se diagnostichează la 3—13% din bolnavii cu RAA și indică de obicei o afectare pancarditică. Se manifestă cu frecături sau lichid în cavitatea pericardică. Forma exsudativă dă rar tamponada inimii.

Diagnosticul unui nou puseu inflamator cardiac suprapus pe o cardiopatie reumatismală preexistentă este uneori greu de făcut. Dacă în momentul puseului reumatismal se găsește o valvulopatie cu efecte hemodinamice importante, se poate aprecia că leziunea valvulară este de fapt o sechelă a unui atac reumatismal precedent și trebuie așteptată convalescența puseului actual pentru a aprecia extinderea leziunii cardiace provocate de acesta. Cînd la un bolnav cu cardiopatie reumatismală cronică apar modificări ale caracterului suflurilor, sufluri noi, mărirea cordului sau insuficiența cardiacă, se poate bănui recurența carditei. Aceasta se confirmă în prezența sindromului inflamator umoral.

Coreea Sydenham (*chorea minor*) este mai frecventă la fete. Deși de cele mai multe ori apare ca manifestare unică a RAA, ea poate fi precedată de artrită sau cardită.

Debutul coreei este insidios, cu „stîngăcii” în gesturi, urmate de mișcări involuntare, neregulate, mai mult sau mai puțin ample, nerepetitive, parțial sau deloc controlabile prin voință. Ele pot fi localizate sau generalizate la membre, față, limbă. Intensitatea lor este variabilă de la minim la violent, cînd pun în pericol integritatea fizică a bolnavilor. Durata coreei variază de la 2 săptămîni la 6 luni.

Diagnosticul diferențial se face cu ticurile (care sînt repetitive), cu mișcările hiperkinetice (care pot fi controlate voluntar) și cu *choreea major* ereditară (Huntington), care începe de obicei la adult și are evoluție agravant-progresivă.

Manifestările cutanate. Pentru RAA sînt caracteristice: eritemul marginat (inelar sau circinat) și nodulii subcutanați (Meynet).

Eritemul marginat apare la 5% din bolnavii cu febră reumatoidă, mai frecvent la copii (10—20% din copiii cu RAA). De obicei se asociază cu primele 3 manifestări majore. Constă în macule roșii cu centrul decolorat care pot conflua, dînd erupției contur serpiginos. Se localizează pe trunchi, coapse, față. Erupția este fugace, dispărînd în cîteva zile și reapărînd în aceleași regiuni.

Nodulii subcutanați se asociază întotdeauna cu cardita și apar la 5% din RAA. Nodulii sînt fermi, nedure-roși, mobili, cu diametrul de 1-2 cm, localizați la nivelul tendoanelor și proeminențelor osoase articulare, la cot, coloana vertebrală, regiunea occipitală. Cînd sînt numeroși, sînt dispuși simetric. Persistă 1—2 săptămîni. Celelalte manifestări cutanate descrise în RAA (ceľulita cutanată și eritemul nodos) se întîlnesc și în alte afecțiuni.

Eritemul nodos constă în nodozități intradermice dureroase, roșii-violacee, de mărimi variabile, situate pe fața anterioară a gambei, care durează 10—15 zile. Apare și în infecțiile streptococice necomplicate cu RAA, în tuberculoză, sarcoidoză, după unele medicamente.

Printre *celelalte manifestări* ale RAA trebuie citate: *epistaxisul* la 5—10% din bolnavi și *durerile abdominale* la 10% din pacienți (datorite unei limfadenite mezenterice sau hepatomegaliei de stază). *Pneumonia* și *pleurezia* sînt rare (4—5% din cazuri).

Pneumonia reumatică nu are caractere clinice și histologice definitive. Pot apărea zone de condensare unice sau multiple, migratoare, cu febră și simptomatologie respiratorie moderată, mai rar cu edem pulmonar acut.

Pleurezia este un exsudat sero-fibrinos, cu tendință la închistare și cu multe celule endoteliale în placarde.

Tiroidita reumatică (tumefacția dureroasă a tiroidei) și *miozita* sînt rare.

Examene de laborator. *Testele care indică inflamația*—viteza de sedimentare a hematiilor, proteina C-reactivă, fibrinogenul și complementul seric — sînt crescute. Fără tratament, V.S.H. revine la normal în 2 luni la bolnavii fără cardită și în 3 luni la cei cu cardită. Cînd V.S.H. rămîne ușor crescută (25-30 mm/oră), proteina C-reactivă normală arată stingera puseului inflamator. Cînd V.S.H. și proteina C-reactivă sînt normale, se poate exclude prezența unui RAA activ, dacă bolnavul nu are coree. În fața unui bolnav cu cardiopatie reumatică și insuficiență cardiacă, V.S.H. normală exclude cardita activă dintre cauzele decompensării cardiace. Hemograma evidențiază leucocitoză (10 000-20 000/mm³) cu neutrofilie și un grad moderat de anemie, de obicei normocromă, hipocromă la bolnavii cu epistaxis frecvent.

Testele imunologice: anticorpi corespunzători antigenelor streptococului, culturi din exsudatul faringian, autoanticorpi anti-miocard (vezi datele referitoare la etiologie și etiopatogenie).

Examenul urinei: decelează la bolnavii febrili proteinurie mică, cu hematurie microscopică (6—10 hematii/mm³). Foarte rar apare un sindrom urinar de glomerulonefrită acută, concomitent cu artrita și cardita, dar sînt citate cazuri cînd un individ care a suferit de febră reumatică face la un

interval de câțiva ani, glomerulonefrită difuză acută.

Diagnostic diferențial. 1. RAA trebuie diferențiat de alte boli de collagen. Poliartrita reumatoidă cu debut acut apare mai frecvent la adulți, febra este mică sau lipsește, artritele sînt simetrice și localizate la articulațiile mici, nu se găsesc semne de cardită sau coree, factorul reumatoid este prezent, ASLO este normal.

LED afectează femeile tinere, dă frecvent nefropatie și determinări pleurale, anticorpii antinucleari sînt prezenți, complementul seric este scăzut.

2. La un bolnav cu valvulopatie febrilă trebuie făcut diagnosticul etiologic al febrei (endocardită lentă, puseu reumatic, infecții intercurrente). În endocardita lentă se constată embolii septice, peteșii, anemie, splenomegalie și hemoculturi pozitive. În RAA, titrul ASLO este crescut și febra scade specific la terapia salicilică.

3. Cardita reumatică trebuie diferențiată de bolile congenitale, pentru care pledează cianoza și caracterele particulare ale suflurilor. Cînd pericardita este unica manifestare a RAA, ea nu se poate deosebi de pericardita acută virotică decît retrospectiv: ultima se vindecă fără sechele și nu crește titrul ASLO.

4. Febră și sindrom articular pot da și următoarele afecțiuni: artrita septică, guta, reumatismul gonococic și alte reumatisme secundare infecțioase, anemia cu celule „în seceră”, boala serului, leucemia acută, hepatita acută.

Afectarea articulară în artritele septică este fixă, numărul articulațiilor afectate este mic, lichidul sinovial este purulent, cu germeni; anamnestic, suferința articulară urmează unui traumatism sau unei infecții, cu localizări variate.

Reumatismele infecțioase (secundare) au evoluție subacută, fără cardită, artritele persistă mai mult timp, V.S.H.

este moderat crescută, de obicei se pune în evidență focarul de infecție și tratarea acestuia duce la dispariția acuzelor articulare.

Guta, reumatismul gonococic, anemia cu celule „în seceră”, leucoza acută și hepatita acută au semne de laborator caracteristice. Istoricul în boala serului tranșează diagnosticul.

Prognosticul *quo ad vitam* și capacitatea funcțională și profesională a bolnavilor cu RAA sînt dictate de cardită. La adulți și în formele fără cardită, prognosticul este favorabil. Boala evoluează în aceste cazuri pe parcursul a 2—4 săptămîni, iar recurențele sînt practic absente, dacă se face o chimioprofilaxie adecvată a infecției streptococice. Prognosticul funcțional articular este de asemenea bun.

În prezența carditei, manifestările clinice durează 2—3 luni, iar riscul de a face un nou puseu este real. Mortalitatea în cursul primului puseu reumatic este mică (0,3—3%) și este produsă de cardită. Ea crește la atacurile ulterioare; 20% din bolnavii cu cardită severă mor în primii 10 ani de la primul atac. Chimioprofilaxia infecției streptococice ameliorează evident prognosticul RAA, scăzînd numărul noilor atacuri. În lipsa ei, 2/3 din bolnavii care au avut un atac de RAA îl repetă în anii următori. Ea scade, de asemenea, posibilitatea agravării în timp a valvulopatiei. Tratamentul antiinflamator reduce durata atacului reumatic și influențează favorabil cardita, ameliorînd astfel prognosticul.

Capacitatea de muncă a bolnavului depinde de gradul insuficienței cardiace care însoțește cardiopatia reumatică cronică. Afectarea funcțională cardiacă poate impune reorientarea profesională sau pensionarea bolnavului.

Tratamentul RAA are trei componente: igieno-dietetică, antibiotică și antiinflamatorie.

Tratamentul igienodietetic. În cursul puseului, repausul la pat trebuie aplicat diferențiat: 1—3 săptămâni, la bolnavii cu artrită; 4—6—10 săptămâni, pentru cei cu cardită și coree. În timpul acestei perioade bolnavul este de obicei spitalizat și i se permit o serie de activități, în funcție de starea clinică (de la repausul în fotoliu și pînă la terapia recreațională și ocupațională). După acest interval, în care se produce de obicei normalizarea tabloului clinic și umoral, urmează perioada de convalescență, care durează 1—2 luni pentru bolnavul cu poliartrită și 3—6 luni, pentru cel cu cardită. Această perioadă, impusă de persistența leziunilor histologice, pregătește revenirea progresivă la activitățile anterioare îmbolnăvirii. Bolnavii sînt dispensați la domiciliu sau în sanatorii situate în zonele subalpine. Apoi ei își reiau ocupațiile sub control săptămînal. Pentru cei cu sechele cardiace se indică schimbarea locului de muncă. Regimul alimentar este normocaloric, bogat în vitamine (A, B, C), hiposodat la bolnavii cu insuficiență cardiacă și supuși corticoterapiei.

Tratamentul antibiotic, pentru eradicarea și profilaxia infecțiilor streptococice și a recidivelor RAA, se face cu: Penicilină G cristalină, 800 000 u/zi la copil și 1 200 000—1 600 000 u la adult, sau fenoximetilpenicilină (Penicilină V), 6—8 comprimate a 200 000 u/zi, repartizate în 6 prize luate cu 1—2 ore înainte meselor. În cazul unor manifestări alergice la Penicilină se administrează Eritromicină în doze de 40 mg/kilocorp/zi la copil și de 1 g/zi la adult. Tratamentul durează 10 zile și se poate repeta dacă în culturi persistă streptococi sau cu ocazia fiecărei amigdalite acute streptococice.

Se instituie apoi profilaxia continuă cu benzatinpenicilină (Moldamin^R), în

doze de 1 200 000 u. i.m., la 2—3 săptămîni, sau de 600 000 u. la 10 zile. Se mai pot da: Penicilină V, 2 comprimate/zi, sau Sulfadiazină 0,5 g de 2 ori pe zi, sau Eritromicină 25 mg/kilocorp/zi la copil și 1 g/zi la adult. Chimioprofilaxia continuă se aplică toată viața la bolnavii cu cardită, la cei fără cardită, sub vîrsta de 25 de ani — cel puțin 5 ani de la primul puseu reumatismal și la cei peste 25 de ani — numai 2—3 luni după puseu sau 2 ani, dacă trăiesc în colectivități în care frecvența infecțiilor streptococice este crescută.

Tratamentul antiinflamator se face cu două categorii de medicamente: medicația salicilică și derivații cortizonici. Durata tratamentului este de 2—3 luni.

Medicația salicilică (acid acetilsalicilic și salicilatul de sodiu) se dă la bolnavii cu poliartrită, la cei cu cardită fără semne de pericardită și de insuficiență cardiacă și în continuarea corticoterapiei. Doza de atac este în medie de 100 mg/kilocorp/zi, repartizate în 4—6 prize (în timpul meselor). Doza poate fi crescută pînă la atingerea salicilemiei eficace (25—35 mg/100 ml plasmă). Efectele secundare constau în: tulburări digestive, surditate, hiperpnee cu alcaloză gazoasă secundară, tulburări neurologice. Doza de atac se menține pînă la dispariția febrei și a acuzelor articulare, apoi se reduce la jumătate și se prescrie în continuare 3—4 săptămîni, pînă la normalizarea V.S.H. și a fibrinogenului; din acest moment doza de salicilat se reduce treptat cu 1/3 și 1/4 din doza de atac, menținîndu-se terapia încă 3—4 săptămîni.

Corticoterapia se aplică la bolnavii cu cardită severă, pleurezie reumatismală, coree și la cei la care terapia salicilică nu are efect sau determină efecte secundare care împiedică atingerea dozei eficace. Doza de atac de

Prednison este de 1—1,5 mg/kilocorp/zi, în 3—4 prize. Odată cu scăderea febrei și ameliorarea celorlalte semne clinice se administrează o doză medie care este de 40 mg/zi la adulți, până la normalizarea V.S.H. (de obicei 2—3 săptămâni), apoi doza se reduce treptat în 2 săptămâni, până la 0. Pentru a diminua efectele secundare ale corticoterapiei de lungă durată (hipercorticism, hemoragii digestive, diabet, infecții, psihoze) și a evita recăderile după întreruperea cortizonului, se adaugă din momentul scăderii dozei de Prednison un derivat salicilic, în doza

corespunzătoare acestei faze a tratamentului.

La 5% din bolnavii cu RAA, boala are o evoluție cronică, acuzele se prelungesc până la 6—8 luni, sub formă de recăderi spontane sau postterapeutice. Evoluția lor poate fi ameliorată prin terapia imunosupresoare (Endoxan, Leukeran, Imuran).

Tratamentul coreei constă în medicație antiinflamatorie, plus sedative (Luminal, Largactil, Cloralhidrat).

Amigdalectomia se face la 4—6 luni după puseu, sub protecție penicilinică.

Is dietetic

furacil

Refac la pat 1-2 rap - poliartr.

4-6 rap - cardit.

terapie recreativă și ocupatională

convalescent

1-2 l. - poliartr.

3-6 l. cardit.

schimbarea diferențelor

recursiv la beneficiile lor

*ce se vede la coldooc. schimb
loc de
muncă*

Chimioterapie

Penicilină 800-1200-16000 U.I.

6-8 l. la 4 ore.

10 zile.

Curcuma 40 mg/kg corp/zi

18 l.

Sulfamid 1200000 la 2-3 săptăm.

60000 la 10 zile.

sub 21 ani sau

peste 21 ani 2-3 l. →

Autotransfuzie

de salicilic sau salicilat

100 mg/kg corp/zi

fiu la diminuarea salicilicului eficient

fiu la diminuarea febrei antipir.

apoi reduce la 1/2 fiu la 6 U.S.H.

1/3

1/4.

1, - 1,5 mg/kg corp/zi

POLIARTRITA REUMATOIDĂ (PR)

Poliartrita reumatoidă este o boală generală a țesutului conjunctiv, cu manifestări predominante la nivelul aparatului locomotor, și are un caracter inflamator, nesupurativ, progresiv, frecvent simetric; boala este o expresie a unor tulburări imunitare a căror cauză este necunoscută, presupunându-se o etiologie plurifactorială a ei.

Incidență și aspecte epidemiologice. Boala apare mai frecvent în regiunile temperate, iar dintre factorii climaterici, frigul și umezeala joacă un rol important. În diferite țări de dimensiuni continentale, este mult mai răspândită în regiunile reci, dispărând aproape în zonele subtropicale. În S.U.A. incidența medie pe țară este de 3,2% din populație, în Anglia de 2,8%, în Bolivia de 4,3%, în Finlanda de 7,5%.

În general se constată o anumită corelație între incidența bolii și gradul de latitudine. Ca o excepție statistică se menționează¹ că Jamaica, care se află la 18° latitudine, are o incidență a bolii de 11%, în timp ce ținutul Wenlegdale, aflat la 45°, are o incidență de numai 5,7%. Aceste

¹ Moll W. — Kompendium der Rheumatologie, S. Karger, Basel, 1972.

cifre scot în relief complexitatea problemei. Nu avem cifre care să reflecte incidența din țara noastră. Se poate aproxima o incidență de 1—2% din populație.

Boala poate apărea la orice vîrstă, dar are o incidență maximă între 45 și 50 de ani, cu predominanță la femei (2/3 din cazuri), de cele mai multe ori fiind constantă în anii care urmează climaxul.

Etiopatogenie. Pînă în prezent nu se cunoaște cauza PR. Au fost analizate diferite *ipoteze infecțioase*, dar pînă în prezent — nici direct (bacteriologic), nici indirect (serologic) — nu s-a descoperit existența unui agent infecțios. Pînă în prezent au fost infirmate presupunerile legate de acțiunea diferitelor tulpini de streptococ, a bacilului Koch sau a gonococilor.

În studiile noastre am arătat o anumită corelație între un procent crescut de infecții colibacilare la bolnavii cu PR și exacerbarile infecțioase și cele evolutive ale bolii. Această problemă este încă în studiu. Ipoteza virală are numeroși susținători, dar nici aceasta nu depășește stadiul supozițiilor; se sprijină mai mult pe neajunsurile

celorlalte și pe existența unor fenomene imunitare certe, a căror cauză nu este determinată. Unul dintre cei mai reputați cercetători în domeniul imunitar al PR exprimă, destul de clar, incertitudinea problemei: „Dacă poliartrita reumatoidă este o infecție, apare pînă astăzi ca o infecție «imaculată», deoarece nici un aspect infecțios nu a putut fi identificat. Pare greu de explicat, oricum, existența unei sinteze active de γ -globuline în straturile profunde ale sinovialei, dacă nu ne gîndim la un oarecare antigen exogen cu acțiune locală. Din această cauză, eu cred că cercetările pentru descoperirea unui virus în membrana sinovială reumatoidă reprezintă probabil cea mai importantă direcție de cercetare spre care ne putem îndrepta la ora actuală”.

Ipoteza endocriniană s-a dovedit inconsistentă. Lucrările experimentale ale lui Selye, care susțineau o tulburare funcțională hipofizo-suprarenaliană, și rezultatele terapeutice obținute prin ACTH și cortizonice nu au adus mai multă lumină; aceste medicamente au o acțiune antiinflamatorie, dar inflamația este numai o verigă a lanțului patogen.

Ipoteza imunitară face obiectul celor mai multe preocupări. Se poate afirma cu certitudine că PR este rezultatul unor tulburări imunitare. În sinoviala bolnavilor se găsesc infiltrate limfoplasmocitare, care sînt caracteristice reacțiilor imunitare. Bolnavii prezintă o hipergammaglobulinemie și se știe că anticorpii au la bază aceste particule chimice. Proliferările plasmocitare sînt producătoare de anticorpi circulanți.

În serul bolnavilor se găsesc γ -globuline cu reactivitatea caracteristică anticorpilor; este vorba, în primul rînd, de factorul reumatoid și de anticorpii antinucleari. Pentru aceste motive PR este considerată ca o boală autoimună, datorită existenței unor anticorpi

dotati cu capacitate patogenă. Tot în sensul unei reacții imunitare pledează existența în cantitate crescută a imunoglobulinelor serice și scăderea complementului în lichidul articular.

În sîngele bolnavilor cu PR se găsește un complex globulinic denumit „factor reumatoid”, asupra căruia se va reveni în cadrul examenelor serologice. Acest factor nu este cauza bolii — cum s-a crezut la un moment dat —, ci o consecință a ei. Determinarea lui constituie un mijloc de diagnostic. Se consideră că factorul reumatoid se comportă ca un anticorp și, pe de altă parte, ca un complex antigenic care determină, la rîndul său, apariția altor anticorpi.

Rolul factorului reumatoid nu este însă deplin elucidat. După unele experiențe ale lui Holländer, în polinuclearele lichidului sinovial se întîlnește un proces de fagocitoză a γ -globulinelor care formează factorul reumatoid, proces în care sînt implicate leucocitele. Acestea din urmă au un aspect particular și sînt denumite *ragocyte*. Ca urmare a procesului de fagocitoză, leucocitele se dezintegrează, iar lizozomii acestora, care conțin substanțe proteolitice aflate în țesuturile ostearticulare, dau fenomenele inflamatorii. În fond aceste fenomene inflamatorii au ca substrat alterări proteino-polizaharidice, față de care organismul acționează prin eliberarea factorului reumatoid și astfel procesul este autoîntreținut.

Primele alterări care inițiază ciclul au cauze variate: toxine microbiene anti-proteino-polizaharide, factori genetici, virusuri, lumina ultravioletă, traumatisme etc. Problema etiopatogenei PR este încă un subiect de vii dezbateri. Ceea ce se poate spune este că PR este o boală de *origine plurifactorială*. Procese variate pot conduce la un lanț de tulburări imunitare, a căror expresie clinică o constituie PR.

Anatomie patologică. Pe primul plan sînt interesate articulațiile, însă în proporții variabile pot fi găsite leziuni în cele mai diferite organe și țesuturi.

Leziuni articulare. La articulații primele leziuni apar la nivelul sinovialei (sinovita amicrobiană, nesupurativă), apoi la nivelul cartilajelor, al oaselor și în primul rînd al epifizelor, avînd ca urmare anchiloza fibroasă.

Sinoviala apare la început congestionată, apoi își pierde luciul, devenind aspră, granuloasă; urmează o îngroșare, cu formarea de vilozități papilomatoase. Acestea se întind pe suprafața țesutului cartilaginos, constituind „*panusul articular fibros*“.

Cartilajele sînt alterate, în stadiile mai avansate ale bolii. Leziunile au caracter distructiv și ireversibil. La început panusul sinovial aderă la cartilaj, care își pierde structura (ulcerații, atrofii și pierderi de substanță, cu țesut de granulație).

Leziunile cartilaginoase pot fi reversibile, situație în care evoluția se oprește; alteori se produce invadarea țesutului de granulație către epifizele osoase, apărînd anchiloza fibroasă și, apoi sudura — sinostoza.

Oasele și în primul rînd *epifizele* sînt invadate de țesutul de granulație, astfel încît apar geode; mai tîrziu, după cum s-a arătat la cartilaje, se ajunge la sudura osoasă. Un semn precoce și constant al PR îl constituie osteoporoza. Uneori, în sînul țesutului granulomatos subcondral apar formațiuni osteoide, care pot duce la formarea de țesut osos.

Aspectul de fildeș al osului sau eburnarea se constată subcondral, mai ales acolo unde cartilajul a fost distrus. Eburnarea presupune transformarea osului normal într-un țesut osos compact, cu o structură minerală extrem de densă.

Capsula și țesuturile periarticulare prezintă un edem de o consistență particulară, gelatinoasă.

Tendonele sînt ținta unui proces de tendinită, mai ales la nivelul flexorilor degetelor. Mai întîi își pierde luciul obișnuit, apoi devin sediul unui proces inflamator difuz sau cu formațiuni nodulare.

Din punct de vedere microscopic, leziunile tendinoase sînt asemănătoare celor descrise la sinovială.

Tecile tendinoase și bursele au leziuni ca și sinoviala, proces lezional ce conduce la bursite și tenosinovite.

Mușchii prezintă o atrofie timpurie. În țesutul interstițial sînt diseminați numeroși noduli formați din acumulări compacte de plasmocite și eozinofile, celule epitelioid, constătîndu-se o dezvoltare intensă de collagen fibros printre celulele inflamatorii menționate.

Pielea este atrofiată, mai ales în segmentele unde alterările articulare sînt mai importante. Tegumentele pot apărea subțiate, lucioase sau dobîndesc un aspect uscat, cu descuamații; la extremități pot avea o tensiune crescută; uneori, apar depozite de pigmenți melanici.

Nodulii reumatoizi au dimensiuni care pot varia de la un bob mic de mazăre pînă la un bob de fasole. În general, din punct de vedere structural, ei poartă amprenta țesutului în care se formează. În tegumente apare un țesut de granulație extrem de vascularizat. Uneori pereții unei arteriole pot deveni sediul unei inflamații proliferative sau necrotice, dînd aspectul unei degenerescențe fibrinoide cu necroză, în jurul căreia se găsește o reacție importantă celulară, alcătuită din celule compacte, adesea multinucleate. Nodulii reumatoizi cutanați subperiostici sau vasculari au o zonă centrală cu substanță și necroză fibrinoidă, o zonă intermediară cu celule mezenchimale alungite, fusiforme, „în

palisadă", și o zonă periferică fără delimitare precisă, care se pierde în regiunile înconjurătoare.

Leziunile nervoase se pot găsi în coarnele anterioare ale măduvei, cu zone de atrofie, sau în cordoanele substanței albe, pe care le demielinizează; nervii periferici pot avea formațiuni nodulare cu o bogată reacție conjunctivă în tecile perineurale.

Leziuni oculare. Aproximativ 2% din bolnavi au *iridociclită*. Dacă tratamentul nu se instituie la timp, se poate ajunge la o scleromalacie perforantă; țesutul uveal poate hernia prin perforația necrotică a scleroticii.

Leziuni cardiace. Incidența leziunilor cardiace în această boală este extrem de scăzută; este foarte greu de făcut distincția între leziunile reumatoide și cele degenerative ale vârstei sau legate de cașexia terminală.

Leziunile renale. Cel mai frecvent întâlnită este amiloidoza renală, considerată astăzi una dintre particularitățile evolutive ale poliartritei reumatoide.

Leziunile pulmonare, ca și cele *ganglionare* și ale *splinei* nu sînt specifice.

Simptomatologie. Boala începe de regulă insidios. Se constată o anumită alterare a stării generale, cu oboseală, scăderea poftei de mîncare și discretă pierdere în greutate.

Redoarea de dimineață la mîini și picioare este destul de constantă; ea poate dispărea în timpul zilei. Durerea apare la nivelul articulațiilor mici și mijlocii, cel mai adesea la flexiunea articulației pumnului.

În general, manifestările articulare au caracter simetric. De cele mai multe ori presiunea la nivelul articulațiilor metacarpo-falangiene ale indexului și mediusului este dureroasă. Aceste manifestări nu au o durată determinată; ele pot fi prezente luni sau chiar ani, fără apariția unor tumefacții propriu-zise. Uneori, fenomenele

descrise dispar ca să reapară la intervale tot mai mici, pînă cînd devin permanente. Se semnalează totuși cazuri de debut brusc al bolii; inflamațiile articulare se instalează în cîteva ore sau în cîteva zile; tumefacțiile au un caracter stabil sau progresiv; de cele mai multe ori această formă de debut se însoțește de subfebrilitate.

Perioada de stare. În această perioadă apare tumefacția articulațiilor mici și mijlocii. Interesarea articulațiilor interfalangiene proximale se traduce prin degete „în fus”; în același timp sînt interesate și articulațiile metacarpo-falangiene. Articulațiile radio-carpiene sînt și ele prinse. În general apare o atrofie a mușchilor interosoși ai mîinilor, care contrastează cu tumefacțiile articulare, dînd astfel imaginea cunoscută sub denumirea de „*spinare de cămilă*”. În timp, aceste modificări se completează cu deviații și subluxații articulare.

Dacă în mod obișnuit debutul la nivelul articulațiilor se constată mai ales la mîini, destul de frecvent apar inflamații și la articulațiile gleznei și metatarso-falangiene. Nu este o raritate debutul articular la tineri, prin tumefacția coatelor și genunchilor.

Progresivitatea generală a bolii este *centripetă*: de la articulațiile *distale* către centuri; în acest proces se constată tumefacția coatelor și genunchilor. Foarte rar însă sînt interesate articulațiile umărului și șoldului. Semnele arătate permit o configurație generală a bolii. Totuși, atît în scop diagnostic, cît și pentru evaluarea prognosticului și, mai ales, în vederea optării pentru o anumită conduită terapeutică, este bine să se țină seama de caracterul stadial al bolii.

În prezent se acceptă existența a 4 stadii, descrise de Steinbrocker, stadii bazate pe semnele clinice și radiologice.

Stadiul I (P.R. precoce): — simptomele articulare se datoresc infla-

mațiilor sinoviale, care se traduc prin tumefacție articulară (creștere de volum), temperatură locală, dureri spontane și la mișcări — mult limitate, fără să fie vorba de o totală impotență funcțională ca în interesarea articulară din reumatismul acut. În acest stadiu poate apărea *aspectul fusiform al degetelor* prin inflamația articulațiilor interfalangiene proximale; de asemenea pot fi atinse articulațiile pumnilor, genunchilor, coatelor, gleznelor sau ale labei piciorului. Fenomenele inflamatorii se însoțesc de un proces atrofie al mușchilor și epifizelor adiacente articulațiilor interesate. *Atrofia musculară* este vizibilă mai ales la mâini (atrofia interosoșilor, a eminentei tenare și hipotenare), iar cea *osoasă* prin constatarea radiologică a *osteoporozei difuze*;

— *simptomele generale* nu au trăsături caracteristice (scăderea rezistenței la efort, inapetență, pierdere ponderală). Din punct de vedere biologic, caracteristică este creșterea moderată a vitezei de sedimentare a hematiilor.

Stadiul II (PR moderată):
— *simptomele articulare* au la bază o accentuare a inflamației sinoviale, limitarea mai importantă a mișcărilor, ca și atrofia mușchilor periarticulari; ceea ce este caracteristic este apariția unor manifestări periarticulare (apariția de noduli — nodozități reumatoide, bursite și tenosinovite). Definitivă pentru acest stadiu este apariția unor modificări radiologice precise — osteoporoză netă, leziuni distructive osoase subcondrale și o îngustare a interliniei articulare —, ca și a leziunilor cartilaginoase. Tendința evolutivă este către interesarea progresivă, centripetă a articulațiilor; în această fază pot fi net modificate articulațiile sterno-claviculară și temporo-mandibulară (interesări cvasispecifice pentru PR). Perioade evolutive pot alterna cu remisiuni temporare și incomplete;

— *simptomele generale* prezintă un mai mare grad de intensitate decât cele descrise în stadiul precedent; testele serologice sînt pozitive și mai ales cel de *punere în evidență a factorului reumatoid*. Aceste fenomene sînt caracteristice după aproximativ un an de evoluție; de asemenea se poate stabili o corelație între leziunile distructive articulare și pozitivarea factorului reumatoid.

Stadiul III (PR severă):
— *simptomele articulare* capătă caractere noi. Acum apar deformări articulare, subluxații, devierea cubitală a degetelor mîinii, hiperextensia sau flexia falangelor; tot acum începe procesul de anchiloză fibroasă sau osoasă. Atrofia musculară este intensă;

— *simptomele generale* sînt caracterizate printr-o degradare a stării generale determinată de progresivitatea bolii și, uneori, de efectele secundare ale medicamentelor folosite.

Stadiul IV (PR terminală):
— *simptomele articulare* sînt dominate de procesul de anchiloză fibroasă și osoasă, care flexează diferitele articulații în cele mai variate poziții vicioase („degete telescopate“, degete „în m“, „în gheară“, genunchi anchilozati în flexie sau extensie etc.).

Examen de laborator. Viteza de sedimentare a hematiilor la început poate fi moderată sau să atingă valori ridicate (80—100 mm/oră). Constituie un semn deosebit de important prin precocitatea ei; valorile sînt crescute încă de la primele zile de boală (odată cu redoarea de dimineață a mîinilor).

Hemograma. Destul de frecvent se întâlnește o anemie ușoară, normo- sau hipocromă; uneori, o limfocitoză.

Electroforeza proteinelor serice. Adesea se evidențiază o scădere a albuminelor și o creștere a α_2 și β -globulinelor în formele recente, pentru ca mai târziu să apară o hipergammaglobulinemie.

Imunoelectroforeza proteinelor serice are o valoare practică limitată, neconstituind o investigație de rutină. Este folosită mai mult în domeniul cercetării. În esență este vorba de punerea în evidență a scăderii serinelor, creșterea α_1 -orosomucoidului, a haptoglobinelor și a imunoglobinelor (mai ales a IgM și IgG).

Punerea în evidență a factorului reumatoid. Reprezentând o macroglobulină, acest factor este pus în evidență cu ajutorul unor reacții de aglutinare.

Testul Waaler-Rose constă în aglutinarea hematiilor de berbec sensibilizate în prealabil (acoperite cu γ -globulină) prin acțiunea serului bolnavului reumatoid. Factorul reumatoid conținut de ser permite aglutinări la diluții mari (peste 1/5 000); testul este pozitiv la diluția de 1/32.

Testul latex folosește într-un mod analog particule inerte de latex acoperite cu γ -globulină, în locul hematiilor de berbec. Testul latex poate fi efectuat pe lamă sau în tub.

Reacțiile de aglutinare menționate au o anumită importanță în diagnosticul PR. Totuși trebuie menționat că în primele luni de evoluție a bolii testele de aglutinare nu sînt pozitive, ci abia spre sfîrșitul primului an de la debut, concomitent cu semnele radiologice de alterare cartilaginoasă. În această fază ele sînt pozitive în 80% din cazurile de PR. Pe de altă parte, aceste teste sînt pozitive și în boala lupică, în sclerodermie și hepatita cronică agresivă. La persoane sănătoase testele sînt prezente la 5% din cazuri. Mai recent apare tendința de a evidenția factorii reumatoizi prin microteste care pun în evidență factori reumatoizi aparținînd de obicei IgM și, uneori, IgG sau IgA.

Examenul lichidului sinovial. În lipsa testelor de aglutinare, lichidul sinovial obținut prin puncție articulară poate fi folositor diagnosticului. În

PR lichidul sinovial este bogat în polinucleare (cîteva mii pe milimetru), în timp ce în mod normal se găsesc numai cîteva sute; importantă este însă *prezența ragocitelor* (leucocite cu incluzii citoplasmice), care au aspectul de boabe de struguri; uneori, prezența factorului reumatoid apare mai precoce în lichidul sinovial decît în ser.

Examenul radiologic. În primul stadiu al bolii, *osteoporoza* este principalul semn radiologic; nu este însă foarte ușor de apreciat, necesitînd în formele de început o tehnică radiologică foarte bună și experiență în apreciere. În stadiul II se găsesc *microgeode* și apoi *geode* — care fac indiscutabilă osteoporoza — și în același timp eroziuni marginale ale extremităților osoase; de asemenea apare procesul de distrugere a cartilajului, care se va traduce prin îngustarea spațiului articular; ca urmare a procesului osteoporotic, marginile osului pot fi modificate — ceea ce schimbă conturul normal —, aspectul fiind de eroziune marginală.

În stadiul III leziunile sînt avansate; cartilajele dispar ca și spațiile interarticulare; se constată subluxații și anchiloze. Cel mai frecvent, subluxațiile se întîlnesc la articulațiile degetelor de la mîini și picioare, dar procesul de anchiloză este caracteristic pumnului și gleznei.

Diagnostic pozitiv. Dacă în perioada de stare, diagnosticul este ușor de făcut, nu același lucru se întîmplă în perioada de debut al bolii. Avînd în vedere faptul că un diagnostic precoce corect poate conduce la o terapie adecvată, fiind de cele mai multe ori capabil să încetinească sau să oprească evoluția bolii, este lesne de înțeles importanța descoperirii bolii la început.

În diagnosticul PR se ține seama tot mai mult de criteriile A.R.A. (*American Rheumatism Association*):

1. Redoare articulară dimineată

2. Durere sau sensibilitate la mobilizarea cel puțin a uneia dintre articulații

3. Tumefierea părților moi la cel puțin o articulație, pe o durată minimă de 6 luni

4. Tumefierea, într-un interval de 3 luni, a uneia sau a mai multor articulații

5. Tumefiere articulară simetrică

6. Prezența nodulilor subcutanați

7. Leziuni radiologice caracteristice

8. Reacția de hemaglutinare pozitivă sau pozitivitatea altui test care evidențiază factorul reumatoid

9. Lichid sinovial sărac în mucină

10. Modificări histologice ale sinovialei: hipertrofie viloză, infiltrație limfoplasmocitară, depozite de fibrină

11. Prezența leziunilor histologice caracteristice nodulului reumatoid în nodozitățile cutanate.

Iată cum operează aceste criterii în stabilirea diagnosticului :

— întrunirea a 3—4 criterii înseamnă o poliartrită reumatoidă *probabilă*;

— întrunirea a 5—6 criterii înseamnă o PR *sigură*;

— întrunirea a 7 criterii, o PR *tipică*.

Fără discuție elaborarea acestor criterii este meritorie. În studiile asupra PR nu se poate trece peste criteriile amintite; în practica curentă însă trebuie să ne gândim la PR când, după o perioadă de redoare matinală, apar tumefacții dureroase ale articulațiilor interfalangiene proximale sau metatarsofalangiene, mai ales la o femeie.

Manifestările articulare cu tendință la interesarea simetrică și creșterea VSH sînt semne de maximă probabilitate și justifică un tratament complex al bolii.

Apariția deviației cubitale a degetelor, a nodozităților cutanate, ca și pozitivarea testelor pentru factorul reumatoid sînt semne de certitudine, fără însă să se poată vorbi de un diagnostic precoce.

Diagnostic diferențial. *Lupusul eritematos diseminat*: uneori sindromul articular este asemănător cu PR, dar adesea prezintă remisiuni, nu are semne radiologice caracteristice și nu dă deformații articulare. În afară de aceste semne, în LED febra este mai mare, poate apărea un eritem al feței, poliserozită, leucopenie, atingeri renale, iar găsirea celulelor lupice sau a anticorpilor antinucleari prin imunofluorescență sînt semne de certitudine.

Poliarterita nodoasă: această boală se poate însoți de artralгии, dar tabloul dominant al bolii este caracterizat prin fenomene ischemice sau gangrenoase și polinevrită periferică.

Poliartrita psoriazică: tabloul clinic articular este foarte asemănător cu cel al PR. Erupția cutanată psoriazică, leziunile distructive periungghiale și unghiale, ca și lipsa reacțiilor pentru factorul reumatoid o diferențiază de PR.

Reumatismul articular acut: uneori, la adult această boală poate simula unele aspecte articulare din PR. Se deosebește de aceasta însă prin creșterea titrului ASLO, a fibrinogenului plasmatic și prin caracterul trecător și adesea migrator al artropatiilor.

Guta cronică: cazurile de gută nu sînt frecvente, iar diagnosticul acestei boli se pune și mai rar, fiind uneori confundată cu PR. Totuși, gută este excepțională la femeie, acidul uric este crescut în sînge, tofii gutoși pot fi găsiți pe pavilionul urechii, iar boala răspunde prompt la Colchicine. O anamneză amănunțită scoate în evidență adesea crize acute tipice de gută.

Spondilita anchilozantă: cazurile tipice sînt mai greu de confundat cu PR. Totuși există o formă periferică de S.A., caracterizată, pe lângă leziunile sacro-iliace ale coloanei vertebrale, ale șoldului și umărului, de artrite, mai ales la genunchi și glezne.

SA este predominantă la bărbați, apare la o vîrstă tînră și nu este ca-

racterizată de prezența factorului reumatoid.

Artrozele activate: în general nu pot fi confundate cu PR. Deformările simetrice constituite de nodulii Heberden, caracteristici artrozelor, se întâlnesc la articulațiile interfalangiene distale, de obicei cruceate în PR. Mai dificilă este însă situația în poliartrozele activate, unde, pe lângă leziunile degenerative (care se pot pune în evidență radiologic), pot apărea tumefacții articulare, uneori simetrice, cu exsudat articular și atrofii musculare. Artrozele activate se întâlnesc mai ales la genunchi și foarte rar la articulațiile mai mici, interesate precoce în PR. Spre deosebire de cele din PR, reacțiile biologice în artrozele activate sînt foarte discrete.

Sindromul „umăr-mîna”: dacă se depășește momentul în care edemul prevalează simptomatologic, se constată o impotență funcțională a mîinii, cu piele subțiată, mușchi atrofiați, osteoporoză difuză și chiar geode. Trăsăturile de diferențiere a acestui sindrom constau în blocarea dureroasă a umărului, edemul mîinii de o singură parte, afectările bilaterale fiind excepționale. Reacțiile biologice lipsesc în sindromul „umăr-mîna”, iar durata lui este limitată și neprogresivă.

Osteoartropatia hipertrofiantă pneumică: poate semăna la prima vedere cu PR datorită localizării simetrice articulare, mai ales la pumn, genunchi și tibio-tarsiene. V.S.H. este de obicei mărită. Odată apărut hipocratismul digital, diferențierea este ușoară, iar imaginile radiologice evidențiază o periostită la nivelul oaselor mîinii și ale antebrăului.

Această afecțiune însoțește de obicei tumorile intratoracice și în special neoplasmul pulmonar, fără însă să constituie o regulă absolută.

Tratament. Etiopatogenia plurifactorială a PR și imposibilitatea practică de a stabili factorul sau factorii deter-

minanți ai bolii creează dificultăți importante în alegerea mijloacelor și în stabilirea unei tactici terapeutice.

Pe de o parte trebuie să se țină seama că este vorba de o boală de lungă durată, avînd un caracter progresiv — de multe ori invalidant — și pe de altă parte, de faptul că mijloacele terapeutice actuale au un potențial toxic, agresiv; în asemenea condiții opțiunea terapeutică este plină de responsabilitate.

De la început, bolnavului trebuie să i se explice natura bolii, caracterul ei evolutiv, necesitatea unui tratament continuu, în funcție de stadiul acesteia. În aceste condiții controlul clinic și biologic lunar se impune cu necesitate. De asemenea, investigația clinică și paraclinică trebuie să fie completă, pentru a putea fi depistate unele boli asociate (ulcer gastroduodenal, diabet, hipertensiune arterială, hemopatii, nefropatii, hepatopatii), care pot fi agravate sau declanșate de medicația actuală.

Măsuri generale. *Repausul la pat* este recomandabil în perioadele de acutizare, avînd drept scop îmbunătățirea stării generale, scăderea inflamațiilor articulare și, într-o anumită măsură, chiar modificarea reacțiilor clinice și biologice (febră, V.S.H. etc.). Durata repausului este variabilă: cîteva zile, în formele ușoare; 2—3 săptămîni, cînd sindromul articular și starea generală impun această indicație. În timpul repausului vor trebui combătute pozițiile articulare care se pot permanentiza sau care pot să genereze invalidități.

Regimul dietetic va fi adecvat stării bolnavului. Este indicat un regim hipocaloric la supraponderali, obezitatea constituind un factor de încărcare și traumatizare a articulațiilor inflamate. În general, însă, avînd în vedere starea de astenie și caracterul debilitant al bolii, se va recomanda un *regim normocaloric*, bogat în proteine, vitamine și săruri minerale (carne, lapte,

brânzeturi, ouă, unt, legume și fructe proaspete), cu reducerea relativă a făinoaselor și hidrocarbonatelor.

Măsuri locale. În timpul episoadelor acute, articulațiile care răspund mai greu la tratament pot fi imobilizate (atele gipsate ușoare) timp de câteva zile, cu rezultate bune. Atele pot fi de asemenea folosite pentru a împiedica deviațiile articulare sau pozițiile vicioase la mână (deviație cubitală), cot (extensie), genunchi (flexie), picior (echin).

Pe măsură ce episodul inflamator scade, se recomandă mișcări pasive, la limita toleranței, apoi mișcări active de 2—3 ori pe zi, cu creșterea progresivă a amplitudinii.

Balneofizioterapia. Deși căldura are în general un efect analgetic și musculo-relaxant, în perioadele exsudative poate exacerba fenomenele inflamatorii. Tratamentul balnear propriu-zis nu este indicat decât în perioadele de remisiune a bolii. Stadiile exsudative sau biologice active (V.S.H. peste 30 mm/oră) nu pot beneficia de un tratament balnear, existând riscul exacerbărilor. Și în condițiile arătate este necesară prudența: cel mai bine suportate sînt băile de la Victoria și, pe al doilea plan, apele minerale cu mineralizare scăzută (sare sau sulf).

Tratamentul medicamentos. În arsenalul terapeutic actual al PR sînt folosite două categorii de medicamente: pe de o parte medicamente antalgice și antiinflamatorii și, pe de altă parte, medicamente care pot influența pe durate de timp mai lungi evoluția bolii și episoadele inflamatorii.

Medicamentele antalgice și antiinflamatorii. Deși nu este vorba de o medicație specifică sau patogenică, totuși acestea sînt cele mai folosite în îndelungata evoluție a PR.

Acidul acetilsalicilic sau salicilații sînt considerați de unii ca medicamente de bază în tratamentul PR. Este vorba de o acțiune analgetică și mai puțin

antiflogistică sau antiinflamatorie. Dоза obișnuit recomandată este de 3—4 g. Acid acetil-salicilic (6—8 comprimate)/zi, dar aceasta nu poate fi suportată gastric o perioadă îndelungată. S-au făcut încercări de a scădea agresiunea gastrică prin tamponarea aspirinei, prin capsule enterale, prin realizarea unor comprimate efervescente etc. O măsură rațională ar fi și dizolvarea comprimatelor în apă (lapte) înainte de ingerare, evitîndu-se în felul acesta iritația de contact, directă, a medicamentului. În orice caz medicamentul nu se administrează decât după masă, cu multe lichide și la cei care nu au antecedente ulcerose sau gastroduodenitice. Dacă dozele menționate sînt tolerate timp de o săptămînă, se realizează o salicilemie suficientă, care poate fi păstrată cu 1 comprimat la 6 ore. Efectele secundare ale medicației salicilice constau în fenomene dispeptice, reacții cutanate, alergice și, mai ales, hemoragii digestive. Nu trebuie neglijate hemoragiile acute, care pot să apară în cursul tratamentelor îndelungate.

În țările anglosaxone aspirina este asociată cu codeină. În general noi nu depășim 60 mg/zi, în 3 reprize. Cel mai neplăcut efect secundar este constipația, aproape constantă, la care se pot adăuga anorexia, greața, amețeala și reacțiile alergice.

Fenilbutazona și derivații săi constituie o categorie foarte importantă, și anume aceea a medicamentelor antiinflamatorii nesteroidice.

Fenilbutazona este introdusă în terapeutică încă din 1951. Are un efect antialgic și antiinflamator, permițînd reducerea semnelor de activitate a bolii și ameliorarea capacității funcționale a articulațiilor. Se apreciază ca posibile ameliorări subiective în 90% din cazuri și obiective, pînă la 50% din cazuri.

Medicamentul, sub formă de drajeu a 200 mg substanță se recomandă a fi

luat după masă, în cantități descrescînde: în primele 3—5 zile cîte 600 mg (3 comprimate); timp de o săptămînă 2 comprimate și încă 2—3 săptămîni cîte 1 drajeu/zi.

Efectele secundare sînt uneori importante: retenție de apă și sare, ulcer gastroduodenal, erupții cutanate și rar leucopenie, pînă la agranulocitoză. Toate aceste manifestări, dacă sînt persistente, constituie în același timp și contraindicații ale derivatelor fenilbutazonei.

Uneori, în cazurile în care bolnavii acuză în prealabil fenomene dispeptice gastrice sau biliare, pot fi folosite supozitoarele cu fenilbutazonă care conțin 250 mg substanță; în asemenea cazuri se recomandă, timp de 5—7 zile, cîte 2 supozitoare/zi (dimineata și seara) și 2 săptămîni cîte 1 supozitor (seara).

Urmărindu-se evitarea efectelor secundare ale Fenilbutazonei, au fost introduși în practică produși ca Tomanolul (Fenilbutazonă + Izopirină) sub formă de drajeuri, fiole sau supozitoare, cu toleranță digestivă mai bună.

Perclusonul este un produs compus, care conține și Fenilbutazonă. Este tolerat digestiv în toate cazurile în care nu există ulcer sau gastroduodenită.

Pe linia urmăririi eficacității analgetice și antiinflamatorii în condițiile unei mai bune toleranțe, s-a folosit *Indometacinul*. Tratatamentul se începe cu 3 capsule/zi (75 mg), timp de o săptămînă, și poate fi continuat cu doze de întreținere de 2 capsule (50 mg). Fenomenele secundare posibile (confuzie mintală sau dureri de cap) dispar la reducerea dozelor, dar intoleranța gastrică sau biliară poate comanda întreruperea administrării medicamentului.

Un medicament apărut mai recent, cu acțiune antiinflamatorie importantă și cu bună toleranță digestivă, este *Brufenul*. Administrat în drajeuri de 200 mg, poate fi folosit în doze de atac de 1 200 mg și în doze de între-

nere de 200—400 mg, pe perioade nedeterminate.

Terapia cortizonică. Corticoterapia orală. După un val de entuziasm inițial, azi ocupă un loc limitat în tratamentul PR. La această situație s-a ajuns prin faptul că, uneori efectele secundare sau toxice ale corticoterapiei sînt mai greu suportabile decît boala însăși.

Indicația majoră o reprezintă acei bolnavi care n-au răspuns satisfăcător la medicația antiinflamatorie deja menționată. De asemenea, formele severe sau maligne de P.R. (cu vascularită reumatoidă) pot beneficia de corticoterapie, deși uneori și medicația cortizonică poate produce o alergie vasculară. Niciodată însă această medicație nu trebuie să constituie agentul terapeutic de început în PR, corticoterapia în PR fiind o medicație de impas terapeutic. De asemenea este bine să se știe că tratamentele cortizonice care depășesc 10 mg Prednison/zi duc, inevitabil, la efecte toxice secundare, fără să influențeze evoluția sau durata bolii. De cele mai multe ori preferăm să recomandăm doze mici de Prednison (comprimate de 1 mg), care permit un control al evoluției bolii cu risc redus privind efectele secundare. Doza de 5—10 mg Prednison este suficientă pentru început; apoi se încearcă reducerea treptată. Trebuie evitate dozele optimele și să se stăruie pentru *doze suboptimale*. Nu trebuie cedat presiunii bolnavilor, care solicită, uneori, doze mari de corticosteroizi. Corticoterapia trebuie să împiedice marile inflamații și dislocări, și nu redoarea de dimineață. Acestui din urmă simptom îi acordăm importanța cuvenită și simptom mulțumiți dacă cedează la aspirină sau la medicația antiinflamatorie. Dacă nu, trebuie să i se explice bolnavului că este o suferință previzibilă, cu care trebuie să se împace, pentru că terapia cortizonică poate s-o

rezolve pentru moment, dar cu urmări grave.

În cu totul altă situație ne aflăm dacă bolnavul a primit deja doze mari de Prednison și se află în ceea ce am denumit „*dependența cortizonică*“. În asemenea cazuri, bolnavul în condiții de internare trebuie să fie supus unei cure de „dezintoxicare cortizonică“. *Corticoterapia locală* este indicată, mai ales, în formele mono- sau poliarticulare ale PR. Se aplică în cazurile în care terapia antiinflamatorie se dovedește ineficace pentru o articulație sau câteva articulații. Terapia locală poate fi aplicată în localizările predominante ale PR sau în sechelele articulare ale unei forme generalizate. Este de reținut faptul că unele articulații complexe, ca pumnul sau cotul, răspund mediocru la terapia locală. De asemenea, trebuie să se țină seama de faptul că dozele folosite trebuie să fie în raport cu dimensiunea articulațiilor: pînă la 0,5 ml la articulațiile interfalangiene și pînă la 2 ml la genunchi. Mai ales la articulațiile genunchiului este bine ca în prealabil să se evacueze lichidul articular înainte de infiltrație. Bineînțeles corticoterapia locală este interzisă în artritele infecțioase sau supurate; ea trebuie efectuată sub protecția celei mai depline aseptii. Substanța folosită este hidroclorizonul (25 mg/ml), sau unele medicamente cu efect prelungit (Depomedrol, Kenalog etc.). În primul caz infiltrațiile se repetă la 3—4 zile interval, iar cu celelalte preparate la 10—21 de zile. De asemenea trebuie să se rețină faptul că o terapie locală prelungită duce la scurtarea progresivă a perioadelor de eficacitate.

Sărurile de aur (crizoterapia). După aproape jumătate de secol de aplicare, aceste medicamente își păstrează utilitatea. Efectul lor nu este spectacular, ci lent, utilizarea lor necesită precauții și au contraindicații.

Rezultatele cele mai bune se obțin în formele incipiente și acute ale bolii. De cele mai multe ori sărurile de aur sînt aplicate cînd medicația antiinflamatorie nu se dovedește suficientă și înainte de a recurge la cortizonoterapie.

Înainte de începerea corticoterapiei trebuie să ne asigurăm de o stare perfectă a ficatului, rinichiului și hematologică.

Nefropatiile, hepatopatiile, leucopeniile, eozinofiliile, dermatozele, pneumopatiile reprezintă contraindicații ale acestei terapii.

Aproximativ 20% dintre bolnavi întrerup tratamentul din cauza unor efecte secundare: erupții cutanate, albuminurii, eozinofilii, leucopenii.

Preparatul cel mai folosit în țara noastră este *Solganal B uleios* (*suspensie uleioasă*), în administrări săptămînale, începîndu-se cu doze de 0,02 (1 ml) din soluția de 2% sau de 0,10 ml din soluția de 20%; se crește treptat, pînă se ajunge la o administrare de 0,06 g săptămînal. O cură însumează 1 g sare de aur și se întinde pe o perioadă de 3—4 luni. O nouă cură poate fi permisă după o pauză de 6—8 săptămîni. Dacă în timpul unei serii de tratament nu se constată o ameliorare, continuarea crizoterapiei este inutilă. De asemenea, se poate observa epuizarea efectului terapeutic după 2—3 cure; în asemenea împrejurări trebuie părăsită crizoterapia.

Alte preparate cu săruri de aur folosite sînt *Allocrysina*, în soluție apoasă introdusă intravenos, și mai recent *Tauredonul*, în soluție apoasă introdusă intramuscular. Ultima formă pare mai atrăgătoare prin calea ei de administrare și prin doza mai precisă a cantităților administrate.

Antimalaricele de sinteză. Rezultate încurajatoare se obțin prin administrarea *Clorochinei* (fosfat de clorochină) și a *Hidroxiclorochinei* (sulfat

de hidroxiclороchină). Fără să se cunoască destul de bine modul lor de acțiune, pot fi considerate medicamente de fond, care influențează într-o anumită măsură tulburările imunitare. În general se consideră că Hidroxiclороchina are efecte secundare mai reduse decât Clorochina. Dintre efectele secundare minore menționăm: tulburări digestive, vasomotorii, cutanate sau oculare ale polului anterior — tulburări care pot dispărea la întreruperea terapiei, care poate fi reîncercată. Tulburări grave sînt cele ale fundului de ochi (retinopatie); de aceea se recomandă controlul oftalmologic (la 2—3 luni) al bolnavilor tratați cu antimalarice. Trebuie, de asemenea, să se înțeleagă că efectul terapeutic nu apare mai devreme de 3—4 săptămîni.

Doza zilnică la începutul tratamentului este de 100—200 mg pentru Clorochină și de 200—400 mg pentru Hidroxiclороchină (fracționată și luată oral în prize repetate, după masă). Se crește apoi progresiv pînă la doza de 400—600 mg Clorochină și de 600—800 mg Hidroxiclороchină. Se apreciază efecte terapeutice definite la 50—60% dintre bolnavii tratați. Continuarea tratamentului cu doze mici (ca la începutul tratamentului) poate dura luni de zile, deoarece medicamentul este tolerat; dacă însă după 2—3 luni de tratament nu se constată o ameliorare certă, medicația va fi întreruptă. De obicei antimalaricele de sinteză se asociază cu aspirină sau antiinflamatorii nesteroidice.

Medicația imunosupresivă. Din punct de vedere patogenetic toate medicamentele imunosupresive pot fi folosite, dar cele mai studiate sînt *Azathioprina* (Imuran) și *Ciclofosfamida* (Clafen, Endoxan).

Azathioprina se dă în doze de 2,5 mg/kilocorp/zi, iar Ciclofosfamida, de 150 mg/zi. Diferite studii apreciază eficacitatea la 1/3 din cazurile tra-

tate. Dar aceste medicamente pot produce inhibiții medulare (în special leucopenie), alopecii, pierderi în greutate, cistite hemoragice etc. Ținînd seama de efectele secundare posibile, terapia imunosupresivă în PR nu a depășit „stadiul investigațional”, rămînd rezervată formelor grave, în care medicamentele uzuale s-au dovedit incapabile să oprească evoluția invalidantă, rapidă (eroziune rapidă cartilaginoasă) a bolii.

Fizioterapie. Nu există o competiție între terapia medicamentoasă și cea fizică, acestea completîndu-se.

Termoterapie constă în aplicarea de comprese reci în fazele acute cu inflamații importante și calde, după stingerea fenomenelor. Hidroterapia, nămolul în cure balneare se aplică în perioadele de remisiune.

Gimnastica medicală își găsește utilitatea în toate stadiile bolii, cu excepția celor acute, cu impotență funcțională.

La început se recomandă *mișcări pasive*, menite să prevină atitudinile vicioase, iar *mișcările active* nu urmăresc numai păstrarea mobilității articulare, ci și combaterea atrofiei musculare. Bineînțeles se recomandă multă prudență, pentru a nu traumatiza niște articulații extrem de sensibile și fragile.

Ergoterapia își propune integrarea treptată a bolnavului de PR în mediul familial și profesional. Astfel, după gimnastica medicală, se instituie mișcări utilitare și ocupaționale — confecționarea de instrumente și instalații, care să compenseze în viața zilnică și profesională deficitul funcțional. Pînă în prezent o reintegrare profesională completă este rară în PR, însă se obțin o serie de progrese care nu trebuie neglijate. Chiar și marii infirmi pot părăsi patul, să se deplaseze neajutați prin cameră și să facă unele mișcări indispensabile traiului zilnic.

Toate acestea, evitându-se însă eforturile, contribuie la ameliorarea stării psihice a bolnavului.

Tratamentul medicochirurgical. Măsurile ortopedice pot corecta unele atitudini vicioase, infirmizante. Astfel, cu ajutorul unor aparate gipsate se pot determina poziții ale articulațiilor apropiate de cele fiziologice (extensia genunchiului, flexia cotului etc.).

Sinovectomia este o metodă chirurgicală care-și propune să înlăture o cantitate de țesut reumatoid capabil să întrețină boala. Așadar scopul ei este general, depășind cadrul articulației sau articulațiilor pe care se execută. Rezultatele apropiate sînt adesea încurajatoare, cele îndepărtate, încă greu de interpretat. Aceleași considerații se pot face asupra încercărilor de „sinovectomie chimică” (sinoviorteză), care încearcă să neutralizeze țesutul reumatoid cu ajutorul unor substanțe chimice (acid osmic, aur coloidal etc.).

Tratamentul chirurgical propriu-zis cuprinde intervenții ca *artrodeza*, *artroplastiile*, *transferul de tendoane*, *decompresiunea de canal carpian* etc.

FORME ATIPICE DE POLIARTRITĂ REUMATOIDĂ

Sindromul Felty constă într-o poliartrită migratorie febrilă, însoțită de splenomegalie și leucopenie.

Etiopatogenia acestui sindrom nu este cunoscută.

Simptomatologia este dominată de manifestările poliarticulare cu caracter cronic sau subacut, migratoare, dar care se aseamănă cu PR din punctul de vedere al localizărilor. Ceea ce este însă caracteristic este *pigmentația brună a feței și extremităților și ulcerele la gambă*. *Splenomegalia* este de obicei discretă, uneori poate ajunge însă pînă la ombilic. Adesea ganglionii limfatici sînt măriți. Starea generală este în general alterată.

Examenenele de laborator pun în evidență o leucopenie de grade variate. Adesea se întâlnește și o anemie cu trombopenie. De multe ori este prezent factorul reumatoid, iar celulele lupice și anticorpii antinucleari se găsesc mai frecvent decît în poliartrita reumatoidă.

Diagnosticul este dificil din cauza tabloului clinic comun în mare măsură cu poliartrita reumatoidă și chiar cu lupusul eritematos diseminat. Adesea se consideră că sindromul Felty reprezintă o formă malignă sau avansată de poliartrită reumatoidă.

Prognosticul și evoluția bolii sînt grave. În general într-un interval de 12—18 luni se ajunge la exit.

Tratamentul este decepționant. Sindromul hematologic dacă nu este influențat de corticoterapie poate să se remită după splenectomie. Cel articular este de obicei rezistent atît la splenectomie cît și la tratamentul antalgic și antiinflamator. De obicei splenectomia este indicată la bolnavii cu infecții repetate și cu ulcere ale gambei refractare la tratament.

Sindromul Sjögren. Este vorba de un sindrom poliarticular reumatoid asociat cu uscăciune a ochilor și a gurii.

Etiopatogenia sindromului nu se cunoaște. Asocierea dintre keratoconjunctivita uscată și xerostomie se însoțește în 2/3 din cazuri cu sindromul poliarticular. Boala apare predominant la femei, iar vîrsta medie a apariției este de 50 ani.

Este considerată ca o tulburare imunitară foarte asemănătoare cu tiroidita Hashimoto; dealtfel au putut fi puși în evidență anticorpi cu structuri diferite, inclusiv anticelule ale canalelor salivare.

Anatomia patologică prezintă la început o descuamare a epiteliului cornean și conjunctival, keratită filamentară, o mărire în volum a glande-

lor lacrimale și parotide și — în cazurile ajunse la capătul evoluției — o interesare a tuturor glandelor exocrine ale organismului.

Tabloul clinic este așadar constituit dintr-un sindrom ocular, altul bucal și altul articular.

Sindromul ocular exprimă simptomatologia keratoconjunctivitei uscate: usturimi și senzație de nisip în ochi, uscăciunea ochilor prin reducerea secreției lacrimale.

Sindromul bucal este caracterizat prin uscăciunea gurii și scăderea importantă a secreției salivare ca o consecință a unei atrofii consecutive a mucoasei nazale, faringiene, laringiene. Bolnavii prezintă o tuse uscată și traheo-bronsite.

În cel puțin 1/2 din cazuri sindromul articular răspunde criteriilor A.R.A. ale poliartritei reumatoide.

Examenale de laborator arată V.S.H. crescută, uneori ușoară anemie cu leucopenie. Testele pentru factorul reumatoid sînt pozitive pentru aproape toți bolnavii. Celule lupice se găsesc la 10% din cazuri, iar anticorpi anti-nucleari la 70% din bolnavi.

Tratamentul. Pentru manifestările oculare sînt folosite lacrimi artificiale (metil-celuloză) sau soluție fiziologică. Sindromul articular este tratat ca în cazul poliartritei reumatoide. În tumefacțiile mari ale parotidei a fost încercată radioterapia. Terapia chirurgicală a glandelor salivare nu a adus rezultate convingătoare.

SPONDILITA ANCHILOZANTĂ (SA)

(Sinonime: boala Bechterew-Strümpell-Marie, spondiloza rizomelică etc.)

SA este o boală a adultului tânăr, întâlnită de obicei la bărbați și avînd ca substrat o inflamație cu evoluție progresivă, cu tendință la anchiloză a articulațiilor coloanei vertebrale; procesul articular începe în articulațiile sacro-iliace și se extinde la cele ale coloanei vertebrale.

Date epidemiologice. Este dificilă o apreciere a răspîndirii bolii. După statistici engleze, 0,4% din populația masculină a țării are SA, 90% dintre bolnavi fiind bărbați tineri (debutul unei SA este rar după vîrsta de 30 de ani). Factorul genetic este greu de trecut cu vederea: apare cu forme identice la gemeni și este de 22 de ori mai răspîndită printre rudele directe ale bolnavilor cu spondilită decît în restul populației.

Etiopatogenie. Cauza SA este necunoscută. Rolul infecțiilor a fost susținut de multă vreme, dar pînă acum nu s-a dovedit responsabilitatea nici unui germen, fie bacterian, fie viral.

Nici focarele infecțioase (amigdalite, granuloame dentare, prostatită, cistopielită etc.) nu au putut fi demonstrativ incriminate în apariția bolii. Multă vreme s-a crezut în originea gonococică a bolii fără însă să se poată stabili o corelație semnificativă.

Nici infecția tuberculoasă, nici alte infecții nu au putut fi demonstrate în determinarea SA.

Anatomie patologică. Leziunea de bază este *sinovita*, care începe la nivelul articulațiilor sacro-iliace și se extinde, așa cum am mai spus la articulațiile coloanei vertebrale.

Artrita sacro-iliacă se traduce prin zone de decalcifiere și condensare osoasă, în iliac și sacru, de-a lungul interliniei articulare.

Artrite interapofizare, costo-vertebrale și costo-transversale apar într-o etapă următoare. *Articulațiile periferice* au modificări asemănătoare celor din PR.

Din punct de vedere *morfologic* sinovita are un infiltrat limfoplasmocitar. În capsula articulară se constată degenerescență fibrinoidă și țesut de granulație, care se extinde pe cartilajul articular; ca urmare a acestui proces apar distrucția cartilaginoasă și anchiloza articulațiilor interesate.

Ligamentele galbene inter- și supraspinoase devin sediul unui proces de ligamentită, care se termină prin *calcifierea* lor. Procesele amintite încep din regiunea lombară și se extind pînă la articulația atlanto-occipitală. Cel mai constant afectat este ligamen-

tul longitudinal anterior. Între corpui vertebrali care suferă progresiv un proces de decalcifiere se formează, anterior și lateral, punți osoase — *sindesmofitele*. Discurile vertebrale suferă și ele un proces de calcifiere.

Simptomatologie. Debutul. Una dintre formele de debut al SA îmbracă tabloul clinic de *sciatică* survenită fără traumatism la un tânăr; această sciatică uneori este unilaterală, alteori bilaterală, nu depășește regiunea poplitee; în schimb poate iradia pe fața anterioară a coapsei. Alteori, începe insidios cu aspect de *lumbago*, cu rigiditate vertebrală și, mai ales, la mișcările de flexie ale coloanei. Repausul, spre deosebire de lombosciaticele discale, nu ameliorează suferința, care se poate exacerba în cursul nopții. Mai rar debutul îl constituie artritele periferice (genunchi, glezne etc.) talalgiiile, sau durerile intercostale. Tusea, strănutul sau chiar inspirația profundă pot exacerba durerile toracice.

Semne fizice. Coloana vertebrală este rigidă, flexia anterioară limitată, iar lordoza lombară pare dispărută sau chiar este înlocuită cu o ușoară cifoasă. Extensia coapsei pe bazin se însoțește de dureri la nivelul articulațiilor sacro-iliace.

Manifestările generale din această perioadă sînt: paloarea tegumentelor, scăderea ponderală și, în unele cazuri, subfebrilitatea.

Perioada de stare. Treptat se instalează o redoare a coloanei vertebrale, cu mers ascendent către extremitatea cefalică, iar curbura coloanei se modifică. De cele mai multe ori apare o cifoasă exagerată, alteori o rigiditate dreaptă.

Semnul Schober este pozitiv: dacă se înseamnă de-a lungul apofizelor spinose ale coloanei lombare 2 puncte la o distanță de 10 cm (cel inferior pe linia biiliacă), în urma flexiei coloanei în mod normal această distanță se mărește cu 3—5 cm; în caz de rigidi-

tate consecutivă SA, distanța dintre cele două puncte rămîne nemodificată.

Coloana toracală se imobilizează treptat în cifoasă sau rectitudine, iar mobilitatea celei cervicale diminuează mai tardiv. Dacă bolnavul se lipește cu genunchiul și fesele de perete, încercînd să păstreze o poziție de rectitudine a coloanei, se constată o distanță care separă occipitalul de planul vertical. Capacitatea toracică se reduce și apare o respirație de tip abdominal. Cu timpul, acest proces duce la dispneea de efort.

Fenomenul clinic dominant este *durerea*, care cuprinde întreaga coloană. La început apare o contractură musculară, înlocuită mai tîrziu de atrofie.

Irita sau *iridociclita* însoțește SA în 10% din cazuri.

Participarea articulațiilor periferice (genunchi, glezne, pumni) se întîlnește în 20% din cazuri.

Destul de frecvent sînt cuprinse într-un proces de artrită cu caracter distructiv, invalidant, articulațiile centurilor (umăr, șold). Artritele coxo-femorale sînt cele mai redutabile, avînd un risc maxim de invaliditate.

Stadiul terminal. Într-un număr de ani, variabil de la caz la caz, coloana vertebrală se anchilozează complet.

Coloana toracică se fixează în cifoasă sau rectitudine, în timp ce articulațiile centurilor sau periferice se anchilozează și ele. Uneori, în aproximativ 25% din cazuri, boala se poate opri spontan într-unul din stadiile menționate, realizînd o *formă abortivă* de evoluție a SA.

După o altă încercare de stadializare, SA poate trece prin următoarele stadii:

Stadiul 0 (inițial fără modificări radiologice): dureri lombare, sciatică, hidrartroză a genunchiului, irită

Stadiul I: rigiditate vertebrală variabilă, devieri lombare dorsale, irită

Radiologic: sacroileită incipientă bilaterală

Stadiul II: rigiditate segmentară ireversibilă a coloanei

Radiologic: sacroileită, osificare a discurilor intervertebrale

Stadiul III: rigiditate progresivă a coloanei, dureri variabile ca intensitate

Radiologic: osificări discale lombare și toracale, sindesmofite, anchiloză sacro-iliacă

Stadiul IV: (terminal): rigiditate totală, osificări discale, osificări ligamentare, sinostoza sacro-iliacă

Examenul radiologic are o importanță decisivă pentru diagnosticul SA.

Articulațiile sacro-iliace. Aceste articulații, aproape invariabil, sînt primele interesate în SA. Radiografia bazinului pune în evidență *sacroileita bilaterală*. Se recomandă, uneori, și efectuarea de radiografii în poziții speciale (flexia coapselor și a genunchilor în abducție la 45°, pacientul fiind în decubit dorsal) sau tomografia sacroiliacelor, pentru a pune în evidență leziunile precoce. De obicei o imagine standard este suficientă, relevînd la început o lărgire a interliniei articulare și, mai tîrziu, zone de decalcifiere, de osteoliză, alternînd cu zone de condensare. Uneori, interlinia sacro-iliacă capătă un aspect dințat. Trep-tat acest stadiu inflamator *ulcerativ* se transformă într-unul *productiv*; între sacru și osul iliac se formează punți fibroase (imagine „de vâl”) și apoi osoase, care treptat duc la sinostoza.

Durata de instalare a semnelor radiologice amintite este variabilă: primele aspecte pot fi întîlnite după 6 săptămîni de evoluție, iar ultimele în 2—10 ani.

Inelul fibros al discului. Odată cu decalcifierea corpurilor vertebrali se instalează calcifierea inelelor fibroase și, în același timp, apar punți osoase, care unesc — la limita discului — vertebrele. Aceste punți osoase denumite sindesmofite, cu o structură fină lamelară și o direcție verticală, se deose-

besc de punțile grosolane osteofitice alcătuite prin unirea unor formațiuni exuberante dezvoltate orizontal, cu prelungirea platourilor vertebrale.

Articulațiile intervertebrale. La început articulațiile interapofizare sînt osteoporotice, cu contur imprecis, pentru ca mai tîrziu să apară neregulate și, pînă la urmă să sufere un proces de sudură osoasă.

În același timp apare un proces de calcifiere a ligamentelor interspinoase și laterovertebrale.

În stadiile avansate decalcifierea corpurilor vertebrali și depunerile osoase discale dau o imagine de coloană „în bambus”, iar osificarea menționată a ligamentelor oferă imaginea de „linie de tramvai”, cu firul electric la mijloc (ligamentele interspinoase).

Alte modificări radiologice. Încă din stadiile incipiente pot apărea reacții tenoperiostice, mai ales în regiunea calcaneeană și cea ischiatică; la început apar neregularități ale conturului osos și apoi mici excrescențe sau *pintenii osoși*.

Articulațiile periferice. Nu se întîlnesc imagini diferite de cele ale PR. Aceleași decalcifieri, pensări de interlinie articulară, eroziuni și calcifieri ligamentare se pot întîlni la articulațiile mari și mijlocii.

Examene de laborator. *Viteza de sedimentare a hematiilor (V.S.H.)* este crescută în fazele evolutive ale bolii. Există un anumit paralelism între accelerările V.S.H. și gradul de acutizare a bolii. Totuși, nici în perioadele de acalmie nu se întîlnesc valori normale.

Leucocitoza moderată și scăderi ale fierului seric nu sînt constante.

Nici o reacție serologică nu este caracteristică SA.

Diagnostic pozitiv (criterii CIOMS).

1. Dureri și rigiditate lombare mai vechi de 3 luni, neameliorate de repaus.

2. Limitarea mișcărilor coloanei lombare.

3. Dureri și rigiditate a regiunii toracale.

4. Limitarea expansiunii cuștii toracice.

5. Anamneză sau semne obiective de irită.

6. Modificări radiologice artritice bilaterale ale articulațiilor sacro-iliace.

Diagnosticul de certitudine se realizează prin constatarea a 4 din cele 5 criterii clinice sau prin relevarea criteriului 6 plus cel puțin unul clinic.

Diagnostic diferențial. *Poliartrita reumatoidă* este predominantă la femei, localizată la articulațiile extremităților, cu caracter simetric și cu reacții pozitive care atestă factorul reumatoid.

Spondiloza apare la oameni mai în vârstă, durerile au topografii variate, rigiditatea este redusă, iar examenul radiologic poate pune în evidență osteofitele vertebrale; reacțiile biologice lipsesc.

Boala Scheuermann (osteocondrita juvenilă) produce dureri mai ales în regiunea toracală; examenul radiologic pune în evidență corpi vertebrali turțiți anterior și pătrunderi discale în corpii vertebrali (hernii intraspongioase sau noduli Schmorl).

Morbul Pott este caracterizat prin dureri localizate la una sau două apofize spinoase, provocate mai ales de percuție; uneori apare gibozitatea, iar examenul radiologic arată distrucție (cel puțin îngustarea discului) și tasare a corpurilor vertebrali.

Ileita condensantă este dureroasă, cu limitarea mișcărilor, apare aproape exclusiv la femei, iar radiologic prezintă o condensare unilaterală a osului iliac, adiacentă articulației sacroiliace.

Alte afecțiuni, ca *neoplasmele coloanei vertebrale*, *spondilo-discitele infecțioase*, *mielomul multiplu*, sînd dominate de manifestări caracteristice la distanță.

Evoluție și prognostic. Există o variabilitate a formelor de evoluție. De obicei boala evoluează lent, progresiv. La stadiul final, cu anchiloză articulațiilor, se ajunge cam în 10

ani de evoluție. Cu mijloacele terapeutice actuale majoritatea bolnavilor pot avea o existență activă: 10% sînt însă marcați de infirmitate. Aceasta se datorește fie cifozei toraco-cervicale, coxartritelor, fie insuficienței respiratorii.

Tratament. Ținînd seama de faptul că nu există un tratament specific al SA, obiectivele terapiei sînt: combaterea sau calmarea durerii, stingerea sau atenuarea proceselor inflamatorii și prevenirea deformărilor coloanei vertebrale sau invalidității produse de atingerile articulare periferice.

Măsuri generale: o dietă normocalorică sau hipercalorică, plus vitamine, la cei slăbiți și, în caz de anemie adaos de fier.

Repausul la pat este recomandat numai tranzitoriu în timpul durerilor intense; în rest, bolnavii trebuie să fie preocupați de mișcare (fără senzația de durere sau efort), pentru a combate rigiditatea coloanei vertebrale și a cuștii toracice.

Tratamentul medicamentos. *Aspirina* se dovedește, din păcate, destul de puțin eficientă în combaterea durerii din SA.

Antiinflamatoriile nesteroidice ocupă o poziție centrală în terapia acestei boli, mai ales, ținînd seama de faptul că, spre deosebire de PR antimalaricele și sărurile de aur nu se dovedesc utile.

Fenilbutazona are o acțiune antalgică importantă și un efect antiinflamator remarcabil. Bineînțeles contraindicațiile și precauțiile menționate la PR trebuie luate în considerație și în SA.

Doza zilnică este de 3 drajeuri a 200 mg în primele 3—5 zile, de 2 drajeuri/zi timp de o săptămînă, urmînd apoi tratamentul de întreținere cu 1/2—1 drajeu/zi. Este bine ca alimentația bolnavului să conțină sare puțină, mai ales în perioada de început, și să se administreze medicamente antiacide la cei care au avut fenomene

de hiperaciditate în antecedente; tot la aceștia din urmă este prudent ca Fenilbutazona să se administreze sub formă de *supozitoare* (250 mg substanță), în aceeași doză descreșcândă ca și drajeurile.

Tomanolul și *Perclusonul*, mai bine tolerate decât Fenilbutazona, își păstrează pe deplin utilitatea, mai ales într-un tratament de lungă durată.

Indometacinul (capsule a 25 mg) este un medicament folositor în SA. Asupra precauțiilor se poate menționa ceea ce s-a arătat la PR. Se dau doze de 3—4 capsule/zi, scăzându-se treptat pînă la 1—2 capsule zilnic. Uneori pot apărea cefalee, tulburări digestive sau nervoase, ceea ce impune oprirea temporară a tratamentului, reducerea dozelor și chiar suprimarea medicamentului.

Hormonii corticosteroizi, în principiu, nu-și găsesc utilitatea într-o boală cu evoluție îndelungată, nedefinită. Dar în formele severe, rapid evolutive, pot fi folosite doze moderate de *Prednison* (la 20 mg), pe perioade de 2—3 săptămîni. Cele arătate la PR își păstrează întreaga valabilitate; totuși în SA terapia locală este utilă, recomandîndu-se infiltrarea punctelor dureroase (sacro-iliace) sau intraarticulă, după cum s-a arătat la PR.

Roentgenterapia constituie un important factor terapeutic, poate cel mai capabil să producă, odată cu calmarea durerilor, modificări ale procesului inflamator și chiar inhibarea proliferărilor conjunctive. Deși aceste păreri nu sînt împărtășite de toți, trebuie să subliniem că roentgenterapia se impune în SA, după epuizarea celorlalți agenți terapeutici.

În același timp este bine să se știe că această terapie este agresivă, necesită spitalizare, supravegherea leucoși eritropoiezei atît în timpul, cît și după iradiere.

Se recomandă roentgenterapia semi-penetrantă a întregii coloane, împărțită pe cîmpuri reduse, cu aplicări de 100—200 r/ședință, o cură cuprinzînd 6—10 ședințe la fiecare 2—3 zile; doza totală a unei cure este de 800—1 200 r. *Femeilor nu li se aplică roentgenterapia sacro-iliacă înainte de menopauză!*

Uneori apar tulburări trecătoare — astenie, anemie și trombocitopenie —, de coagulare. În anumite limite ele însă nu necesită un tratament special. Riscul de a induce o leucoză nu este demonstrat. O nouă repetare a ședințelor de roentgenterapie nu se poate face înainte de 4—6 luni. De asemenea trebuie să se țină seama că terapia medicamentoasă (Fenilbutazona, Piramidonul, Algocalminul) poate avea un efect sinergic medulodepresiv.

Fizioterapia pune la îndemînă pe primul plan *kineziterapia*, care poate contribui la mobilizarea coloanei, la combaterea atrofiei musculare și la sporirea capacității vitale.

Exercițiile kineziterapice pot începe imediat ce perioada algică s-a atenuat. În afară de gimnastica medicală din timpul internărilor, de mișcările făcute în bazine cu apă caldă în stațiuni balneoclimaterice (Victoria, Mangalia, Techirghiol, Pucioasa), bolnavii trebuie deprinși să facă exerciții la domiciliu.

Tratamentul ortopedic, făcut de specialiști își propune — cu rezultate variabile — reducerea treptată cu ajutorul aparatelor gipsate sau al imobilizării temporare a regiunilor hiperalgice.

Tratamentul chirurgical, cu rol corector, a fost recomandat în regiunile lombară sau cervicală; rezecția articulațiilor interapofizare și a ligamentului interspinos este destul de dificilă și se aplică pe scară destul de restrînsă.

de hiperaciditate în antecedente; tot la aceștia din urmă este prudent ca Fenilbutazona să se administreze sub formă de supozitoare (250 mg substanță), în aceeași doză descreșcând ea și drajeurile.

Tomanolul și *Perclusonul*, mai bine tolerate decât Fenilbutazona, își păstrează pe deplin utilitatea, mai ales într-un tratament de lungă durată.

Indometacinul (capsule a 25 mg) este un medicament folositor în SA. Asupra precauțiilor se poate menționa ceea ce s-a arătat la PR. Se dau doze de 3—4 capsule/zi, scăzându-se treptat până la 1—2 capsule zilnic. Uneori pot apărea cefalee, tulburări digestive sau nervoase, ceea ce impune oprirea temporară a tratamentului, reducerea dozelor și chiar suprimarea medicamentului.

Hormonii corticosteroizi, în principiu, nu-și găsesc utilitatea într-o boală cu evoluție îndelungată, nedefinită. Dar în formele severe, rapid evolutive, pot fi folosite doze moderate de *Prednison* (la 20 mg), pe perioade de 2—3 săptămâni. Cele arătate la PR își păstrează întreaga valabilitate; totuși în SA terapia locală este utilă, recomandându-se infiltrarea punctelor dureroase (sacro-iliace) sau intraarticulară, după cum s-a arătat la PR.

Roentgenterapia constituie un important factor terapeutic, poate cel mai capabil să producă, odată cu calmarea durerilor, modificări ale procesului inflamator și chiar inhibarea proliferărilor conjunctive. Deși aceste păreri nu sînt împărtășite de toți, trebuie să subliniem că roentgenterapia se impune în SA, după epuizarea celorlalți agenți terapeutici.

În același timp este bine să se știe că această terapie este agresivă, necesită spitalizare, supravegherea leuco- și eritropoiezei atât în timpul, cît și după iradiere.

Se recomandă roentgenterapia semi-penetrantă a întregii coloane, împărțită pe cîmpuri reduse, cu aplicări de 100—200 r/ședință, o cură cuprinzînd 6—10 ședințe la fiecare 2—3 zile; doza totală a unei cure este de 800—1 200 r. *Femeilor nu li se aplică roentgenterapia sacro-iliacă înainte de menopauză!*

Uneori apar tulburări trecătoare — astenie, anemie și trombocitopenie —, de coagulare. În anumite limite ele însă nu necesită un tratament special. Riscul de a induce o leucoză nu este demonstrat. O nouă repetare a ședințelor de roentgenterapie nu se poate face înainte de 4—6 luni. De asemenea trebuie să se țină seama că terapia medicamentoasă (Fenilbutazona, *Piramidonul*, *Algocalminul*) poate avea un efect sinergic medulodepresiv.

Fizioterapia pune la îndemînă pe primul plan *kineziterapia*, care poate contribui la mobilizarea coloanei, la combaterea atrofiei musculare și la sporirea capacității vitale.

Exercițiile kineziterapice pot începe imediat ce perioada algică s-a atenuat. În afară de gimnastica medicală din timpul internărilor, de mișcările făcute în bazine cu apă caldă în stațiuni balneoclimaterice (Victoria, Mangalia, Techirghiol, Pucioasa), bolnavii trebuie deprinși să facă exerciții la domiciliu.

Tratamentul ortopedic, făcut de specialiști își propune — cu rezultate variabile — reducerea treptată cu ajutorul aparatelor gipsate sau al imobilizării temporare a regiunilor hiperalgice.

Tratamentul chirurgical, cu rol corector, a fost recomandat în regiunile lombară sau cervicală; rezecția articulațiilor interapofizare și a ligamentului interspinos este destul de dificilă și se aplică pe scară destul de restrînsă.

REUMATISMELE INFLAMATORII CRONICE

În acest grup pot fi înglobate o serie de afecțiuni de sine stătătoare ca aspect clinic și terapeutic și a căror etiologie în unele cazuri este cunoscută.

O parte dintre aceste boli se aseamănă cu PR, iar altele au aspecte deosebite.

POLIARTRITA PSORIAZICĂ (PP)

PP este o boală poliarticulară, care survine secundar, simultan, sau precede psoriazisul, avînd un caracter progresiv, în general invalidant.

Etiopatogenia acestei boli nu este cunoscută. Cea mai mare parte a statisticilor semnaleză apariția primară a psoriazisului în 70—80% din cazuri și cea simultană în 5—10%. PP apare la 5—20% din bolnavii de psoriazis. În general este întîlnită mai frecvent la bărbați (5/4); vîrsta de apariție a bolii este mai înaintată (în jur de 50 de ani).

Anatomopatologic, se distinge o sinovită cu tendință congestivă și apoi hiperemiantă, cu caracter distructiv și deformări anarhice, care pot alterna cu procese de osteofitoză și osteoliză.

Simptomatologia este dominată de manifestările articulare și cele cutanate.

Toate articulațiile pot fi interesate în psoriazis, mai caracteristică fiind însă atingerea articulațiilor interfalangiene distale. Simetria întîlnită în PR nu mai constituie o trăsătură caracteristică PP.

Atingerile articulare pot avea un caracter acut, subacut sau cronic, cu o evoluție capricioasă prin apariția unor perioade de remisiune spontană.

În afară de articulațiile periferice menționate, uneori interesarea articulațiilor coloanei vertebrale se traduce prin cervicalgii, dorsalgii și lombalgii, cu iradieri radiculare și intensificare nocturnă. Rareori poate fi prinsă o singură articulație (coxo-femurală, a genunchiului, a gleznei).

Manifestarea cutanată constă într-o erupție eritematoscuamoasă; îndepărtarea scuamelor poate produce o ușoară sîngerare; afectarea unghiilor este de asemenea caracteristică: îngroșare, striatii, pierderea transparenței, matrice inflamată și friabilitate.

Examenele de laborator nu sînt concludente; în 10—15% din cazuri,

testele serologice pentru factorul reumatoid sînt pozitive.

Tratamentul PP, pe de-o parte, este comun cu cel al psoriazisului, iar pe de altă parte se apropie de cel al PR.

Pomezile cu crisarobină (0,5—3%), dihidroxiantanteanol, gudronul de cărbune, folosite simultan cu razele ultraviolete, pot remite manifestările cutanate și, în parte, pe cele articulare.

Tratamentul propriu-zis al PP este mai dificil; medicația antalgică și antiinflamatorie din PR poate fi folosită, dar uneori efectele sînt mai greu de obținut. Totuși nu ne vom putea lipsi de Aspirină, Fenilbutazonă, Tomanol, Percluson, Brufen etc. Antimalaricele de sinteză sînt contraindicate, exacerbind psoriazisul și putînd produce o eritrodermie exfoliatrice.

Corticoterapia sistemică acționează și asupra leziunilor cutanate, și asupra celor articulare. Totuși, întreruperea acestei medicații duce cel mai adesea la exacerbări atît ale sindromului cutanat cît și ale celui articular. Avînd în vedere cele arătate, terapia cortizonică este rezervată acelor cazuri de PP la care celelalte mijloace terapeutice s-au dovedit ineficace.

Corticoterapia intraarticulară se dovedește folositoare.

Antagoniștii acidului folic (Methotrexat) au un efect paliativ și o toxicitate redutabilă; această medicație este destinată cazurilor rebele la toate celelalte tratamente și în care caracterul distructiv, invalidant, este major.

PSEUDOPOLIARTRITA RIZOMELICĂ

(polimialgia reumatică)

Pseudopoliartrita rizomelică apare la persoane în vîrstă, are o alură inflamatorie mai ales la rădăcinile membrilor, cu afectarea în grade diferite a stării generale și cu evoluție către vindecarea fără sechele.

Etiologia bolii nu este cunoscută; în 2/3 din cazuri apare la femei.

Simptomatologia se caracterizează prin debut de obicei insidios, rareori brusc. În aproape 50% din cazuri durerile încep la umeri și în 25% din cazuri la șolduri. În aproximativ 1—3 luni se instalează durerile persistente și impotența funcțională predominant bilateral — la umeri cu iradieri pînă la coate și la șolduri cu iradieri în regiunea trohanteriană, inghinală, pînă la coapse. Rareori sînt interesate articulațiile periferice (genunchi, glezne, pumni etc.).

Durerile pot avea o intensificare nocturnă. Forme cu manifestări predominant cervicale (torticolis acut) sau lombare nu sînt rar întîlnite.

Starea generală poate fi modificată prin febră (38°), scăderea apetitului, pierdere ponderală și o stare de astenie însemnată. Viteza de sedimentare a hematiilor este accelerată.

O curiozitate a acestei boli este coafectarea, în unele cazuri, a arterei temporale (boala Horton).

Diagnosticul diferențial al acestei boli trebuie făcut cu PR (caracter poliarticular periferic simetric), cu periartritele scapulo-humerale (de obicei unilaterale), cu spondilita anchilozantă (leziuni radiologice definite) etc.

Evoluția este temporară, în medie 2 ani, deși se cunosc cazuri cu evoluție ce depășește 10 ani; coafectarea arterei temporale (boala Horton) agravează prognosticul.

Tratamentul are anumite particularități. Boala neavînd în general o evoluție mutilantă, terapia antalgică va avea un rol important. În consecință, antiinflamatoriile (Fenilbutazonă, Indometacin, Tomanol, Percluson, Brufen etc.) vor fi folosite dacă bolnavii nu au contraindicații speciale.

Antimalaricele de sinteză (Clorochin, Hidroxiclorochin) par a fi folositoare.

Corticoterapia locală nu calmează durerile, dar cea sistemică (20—25 mg

Prednison/zi) se dovedește utilă, mai ales în formele care coafectează starea generală. Acest tratament nu trebuie prelungit; după 2—3 săptămîni se scad progresiv dozele, ajungîndu-se la 5 mg/zi cînd se încearcă suspendarea corticoterapiei.

Aceeași atitudine se adoptă și în cazul asocierii bolii Horton, cînd poate apărea o complicație redutabilă — ocluzia arterei centrale a retinei, care constituie o urgență medicală; primele măsuri în aceste cazuri constau în aplicarea oxigenoterapiei, vasodilatatoare, perfuzii cu dextran și hemisuccinat de hidrocortizon.

HIDRARTROZA INTERMITENTĂ (HI)

HI este o afecțiune articulară cu caracter inflamator, care se manifestă în mod repetat, mai ales la genunchi.

Etiopatogenia HI nu este cunoscută. Este semnalată cu precădere între 20 și 40 de ani, cu predominanță la femei (4/3). Sînt semnalate în antecedentele familiale manifestări alergice, dar acestea nu apar semnificativ în trecutul bolnavului.

Corelația cu poliartrita reumatoidă (manifestare premergătoare a acestei boli) nu este ferm stabilită.

Simptomatologia relevă tumefacția genunchilor, care apare brusc, ajungînd la o intensitate maximă în aproximativ 48 de ore. Cam în ziua a 5-a, sindromul inflamator dispare, fără să lase nici o urmă.

Examele de laborator nu pun în evidență aspecte deosebite. V.S.H. poate fi ușor accelerată între crize, iar în lichidul sinovial se remarcă predominanța polinuclearelor. Puncția-biopsie sinovială arată infiltrația fibro-plasmocitară, asemănătoare celei din PR și care poate persista și după remisiunea episodului acut.

Evoluția este ciclică, perioadele fluxionare putînd să varieze între 3 zile și 4 săptămîni. De obicei același bolnav prezintă o perioadă fixă de acalmie. Menstruația poate provoca o criză, iar sarcina poate să fie însoțită de remisiuni.

Tratamentul bolii este dificil. Cunos-cînd ritmicitatea bolii, se pot administra în prealabil cu 2—3 zile Fenilbutazonă sau alte antiinflamatorii nesteroide. Corticoterapia nu este rațională. Dacă perioadele de remisiune sînt scurte, pot fi încercate antimalaricele de sinteză sau sărurile de aur (vezi „Poliartrita reumatoidă“).

Piretoterapia și radioterapia nu au dat rezultate concludente.

REUMATISMUL PALINDROMIC

Reumatismul palindromic este o boală caracterizată prin episoade inflamatorii articulare de scurtă durată care nu lasă sechele.

Etiopatogenia bolii este necunoscută. Originea alergică sau infecțioasă a bolii nu a putut fi dovedită. Boala apare mai ales între 20 și 40 de ani și este egal repartizată între cele două sexe.

Simptomatologia este dominată de apariția bruscă, în cîteva minute, și succesivă de monoartrite inflamatorii, care au o durată scurtă (1—2 zile, excepțional 7 zile). Oricare dintre articulații poate fi sediul procesului acut, dar există o predilecție pentru articulațiile degetelor, urmînd în ordinea frecvenței artritele la nivelul pumnului, gleznelor, al coatelor, al articulației temporo-mandibulare și chiar la nivelul coloanei cervicale.

Puseurile inflamatorii nu se succed la nivelul aceleiași articulații, după cum nici perioada de acalmie nu prezintă ritmicitate.

Durerea poate varia de la moderată la intensă; de cele mai multe ori im-

potența funcțională este legată de intensitatea procesului inflamator.

Starea generală a bolnavului nu este afectată. Uneori, se pot întâlni placcute cutanate paraarticulare (la 30% din cazuri) și noduli subcutanați (la 10% din cazuri), care au aceeași evoluție episodică ca și manifestările articulare cu care se învecinează.

Boala are un caracter net recidivant: într-un an pot apărea 20—250 de episoade acute.

Examenele de laborator nu arată nimic caracteristic, cu excepția unei V.S.H. moderat crescute în timpul acceselor.

Diagnosticul diferențial se face cu reumatismul acut (lipsește semnele biologice și atingerile cardiace), cu poliartrita reumatoidă (este însă fugace și fără sechele), cu hidroliza intermitentă (lipsește perioadele regulate de acalmie) cu guta (lipsa hiperuricemiei).

Tratamentul cuprinde o medicație antalgică, antiinflamatorie (Aspirină, Fenilbutazonă, Tomanol, Percluson, Brufen, Indometacin). Corticoterapia nu este indicată.

Sărurile de aur și antimalaricele de sinteză pot fi folosite în cazurile în care crizele dureroase se succed la intervale scurte.

REUMATISMELE SECUNDARE INFECȚIOASE

Reumatismele secundare infecțioase au un caracter inflamator acut, subacut sau cronic, fiind datorate unei infecții prealabile în general cunoscute.

Etiopatogenie. Fără a intra în considerații patogenetice aprofundate, se poate stabili o corelație strinsă între o infecție definită și un sindrom reumatic (articular sau abarticular). În general în aceste cazuri este vorba de acțiunea la distanță a germenilor infecțioși, și nu de prezența directă a microbilor în articulații, cum se întâmplă în artri-

tele infecțioase supurate (de care nu ne ocupăm).

Principalele cauze ale reumatismelor secundare infecțioase sînt focarele de infecție preexistente în organism și, mai ales, perioadele de exacerbare a acestor infecții.

Cel mai frecvent, focarele reumatogene se găsesc la extremitatea cefalică, avînd ca agent microbian dominant streptococul (amigdalite, rinofaringite, infecții dentare, mai ales granuloame apicale, sinuzite etc.).

La nivelul aparatului digestiv, cel mai adesea pot determina manifestări articulare infecțiile acute sau cronice ale intestinului, colonului și al veziculei biliare.

Manifestări reumatismale pot fi provocate și de abcese pulmonare, dilatațiile bronșice etc., deci prin antrenarea aparatului respirator.

Infecțiile colibacilare și gonococice ale aparatului genito-urinar au și ele un rol reumatogen.

Simptomatologie. Manifestările clinice sînt extrem de variate, fără a se putea face demarcații nete în raport cu alte boli reumatismale sau între diferitele reumatisme infecțioase.

Sindromul predominant este *durerea*, apărută fie în cursul unui proces inflamator activ, fie după stingerea acestuia.

Formele articulare ale reumatismului infecțios pot fi de mai multe tipuri:

— *artralgie*, caracterizat prin dureri trecătoare, fără manifestări locale, legat cel mai adesea de focare infecțioase latente;

— *mono- sau oligoarticular*, care, pe lângă dureri, prezintă și tumefacții articulare, lichid sinovial sero-fibrinos crescut sau o reacție leucocitară;

— *poliarticular*, care seamănă foarte mult cu reumatismul acut, dar se deosebește de acesta printr-un caracter mai puțin exsudativ și mai puțin migrator.

Formele abarticulare sînt poate chiar mai frecvente decît cele articulare; ele cuprind terenul vast al neuromialgiilor, tenosinovitelor, bur-sitelor etc.

Localizările artritelor infecțioase au ca trăsătură generală afinitatea pentru articulațiile supuse unui efort prelungit și cu încărcare de greutate. Astfel, cel mai des afectate sînt articulațiile ge-nunchilor și tibio-tarsiene. Pe al doilea plan se găsesc articulațiile membrelor superioare.

Forme clinice și etiologice. Reumatismul streptococic. În afa-ră de reumatismul poliarticular acut, streptococul poate genera o serie de manifestări reumatismale:

1. *Reumatismul în diseminările he-matogene streptococice* este întîlnit sub formă de artrite sau artralгии în endo-carditele bacteriene subacute cu *Strep-tococ viridans*; importanța cunoașterii acestei forme constă în deosebirea obli-gatorie de reumatismul poliarticular acut, prin: hemocultură, leziunile vul-vare care pot da semne stetacustice variabile de la o zi la alta, prezența anemiei, splenomegaliei și nefritei în focar etc.

2. *Reumatismul streptococic de focar* cel mai frecvent este legat de angine congestive sau pultacee; granuloamele dentare sau sinuzitele de cele mai multe ori dau numai manifestări artral-gice sau neuromialgice.

3. *Reumatismul scarlatinus* poate a-părea în două ipostaze: *precoce*, cu ar-tralгии sau artrite exsudative care afec-tează una sau cîteva articulații, și *tardiv*, în a doua sau a treia săptămîină de la începutul bolii.

Reumatismul secundar gonococic se localizează mai frec-vent la genunchi și articulațiile tibio-tarsiene și mai rar la alte articulații. Se pot deosebi cîteva forme clinice mai caracteristice:

— *forma artralgică* interesează mai ales genunchii, mîinile și picioarele;

durerile în mod paradoxal sînt exacer-bate de repaus;

— *forma poliartritică* este asemănă-toare reumatismului poliarticular acut, dar nu se întîlnește caracterul migrator al acestuia din urmă. Atrofia muscula-ră poate apărea precoce;

— *forma monoarticulară sau pseudo-flegmonoasă* este cea mai gravă. Începe cu durere intensă, paroxistică la miș-cări și febră (39°). Tumefacția articu-lară se însoțește de înroșirea tegumen-telor, de edem al țesutului subcutanat, limfangită și adenită. Puncția articu-lară este negativă; sechelele (redoare, retracție tendinoasă, dislocație, anchi-loză) sînt constante.

Poliartrita deformantă, nodoasă, progresivă (Four-nier) se aseamănă cu cea reumatoi-dă, dar are o evoluție malignă (rapid distructivă). Poate duce, într-un inter-val scurt, la importante distrucții arti-culare. Caracteristică pentru această formă, pe lîngă procesele atroifice mus-culare intense, este coafectarea fane-relor (căderea unghiilor, a părului și hiperkeratoza).

Alte forme sînt reprezentate de *sino-vitele tendinoase* (peronieri laterali, fle-xori etc.), de bursite (mai ales cea cal-caneană cu talalgie), *artrita sterno-cla-vasculară* și, uneori, *spondilita segmen-tară* (fără interesarea sacroiliacelor, ca în forma comună).

Reumatismul secundar brucelozic. Bruceloză poate fi transmisă de la anumite animale pe cale digestivă sau prin contact direct.

Simptomatologia este reprezentată de febră și frisoane, artralгии și mialгии difuze, dureri de cap și stări de obo-seală; tumefacțiile articulare apar ra-reori sub forma unei poliartrite acute sau subacute sau a unei hidrartroze intermitente. Uneori, tabloul articular schițat mai sus este completat de le-ziuni osoase (osteomielită, spondilodis-cite etc.). Hepatosplenomegalia nu este rară.

Diagnosticul poate fi făcut cu ajutorul hemoculturilor; este elocvent titrul aglutininelor peste 1/100, ca și intradermoreacția cu melitină.

Reumatismul secundar tuberculos (Poncet). Tabloul clinic al unei artropatii (mono-oligo- sau poliarticulare) apărute pe fondul unei tuberculoze a adus în discuție existența acestui reumatism secundar. Este bineînțeles vorba de procese inflamatorii articulare din care lipsește germenul specific, deci nu de artrite tuberculoase supurate.

De cele mai multe ori existența acestui reumatism secundar este contestată.

Diagnosticul poate fi menținut în cazurile cu antecedente tuberculoase, în prezența unui focar tuberculos activ cu intradermoreacție la tuberculină intens pozitivă și prin inocularea la cobai a lichidului sinovial.

Tratamentul. Este limpede că în cazurile de reumatism secundar infecțios tratamentul de bază îl reprezintă combaterea infecțiilor reumatogene.

Pe prim plan stă *asanarea focarelor infecțioase*. Adeseori asanarea chirurgicală a focarelor (amigdale, dinți etc.) poate suprima suferința reumatismală.

Nu sînt însă rare cazurile în care asanarea chirurgicală nu este posibilă sau cînd, cu toate că s-a intervenit, manifestările continuă să persiste. În aceste cazuri terapia antiinfecțioasă (antibiotice sau sulfamide) are un rol important. În cazurile în care, în ciuda tratamentului antiinfecțios, manifestările reumatice nu sînt influențate, se poate încerca *piretoterapia* cu vaccin polimicrobian, care poate potența acțiunea bactericidă sau bacteriostatică a antibioticului.

Terapia antiinflamatorie nesteroidă poate activa sinergie cu tratamentul antiinfecțios sau cînd asanarea focarelor și tratamentul cu antibiotice nu se dovedesc eficace.

Medicamentele folosite în acest scop pot fi Acidul acetilsalicilic, Piramidonul, Fenilbutazona, Tomanolul, Perclusonul, Indometacinul, Brufenul etc.

SINDROMUL REITER-FIESSINGER-LEROY

Mai cunoscut sub numele de *sindromul Reiter* sau *oculouretrosinovită*, acest sindrom se caracterizează prin triada simptomatică: artrită + uretrită ne-gonococică + conjunctivită.

Etiopatogenie. Boala este mai răspîdită la tineri, mai ales în colectivități; mai frecventă la bărbați, dar poate fi întîlnită la vîrste diferite, și la femei. Nu există o unanimitate în interpretarea substratului. În S.U.A. și Anglia este considerată ca o boală venerică; în Suedia, Franța și Spania, ca o consecință a dizenteriei bacilare. Disputa se duce astăzi între cei ce susțin că agentul etiologic este un virus sau *Mycoplasma PPLO* (microorganism reprezentînd o formă de trecere între bacteriile mici și virusuri) și cei care în ultimul timp aduc argumente pentru infecțiile cu *Bedsonia (Psittacosis-Like)*. Aceștia din urmă se bazează pe anticorpii serici anti-antigenului psittacozei, prin reacția de fixare a complementului.

În final, se poate considera că entitatea clinică (sindromul Reiter-Fie-singer-Leroy) poate fi determinată de mai multe microorganisme, cu diferite porți de intrare în organism.

Simptomatologie. Triada simptomatică (artrită, + uretrită + conjunctivită) evoluează de obicei timp de 3—4 săptămîni; uneori evoluția este mai prelungită. Boala poate începe cu fenomene generale: febră, anorexie și, uneori, pierdere în greutate.

Primul semn care apare este uretrita, urmată de conjunctivită și apoi de artrită. De cele mai multe ori uretrita și conjunctivita dispar în cîteva zile sau

săptămîni, dar artrita poate să dureze luni și ani. De multe ori episoadele acute au un caracter recurent, se sting și reapar.

Sindromul poliarticular este de cele mai multe ori exploziv și migrator, cu temperatură locală, durere și infecție. Cel mai des sînt afectate, în ordine: genunchii, gleznele, articulațiile metatarso-falangiene și pumnii. Uneori, se poate întîlni doar o monoartrită. Destul de frecvent bolnavii prezintă dureri în călcîi (talalgii).

Uretrita se însoțește de obicei de disurie și secreție uretrală; meatul urinar este roșu și edemațiat; fenomene inflamatorii pot fi sesizate și la nivelul prostatei și al veziculelor seminale.

Conjunctivita, la început unilaterală, se traduce prin senzație de arsură, fotofobie și hiperemie.

Alte leziuni interesează, mai ales, pielea și mucoasele. Ele pot apărea precoce și să preceadă celelalte manifestări. Balanita circinată se ivește în 80% din cazuri; stomatita cu leziuni ale mucoasei bucale, ale palatului, limbei (nedureroase) cu papule și vezicule care se unesc în plăci cenușii, în 50%; la palme și tălpi se poate întîlni o keratodermie care începe cu papule roșii, adesea grupate, continuîndu-se cu o întinsă hiperkeratoză.

Examene de laborator. Se pot constata anemie ușoară, leucocitoză moderată și V.S.H. accelerată, corespunzătoare evoluției clinice. Lichidul sinovial are o retenție polinucleară.

Radiologic, sînt caracteristice un aspect de scămășare juxtaarticulară sau sacro-iliacă (unilateral) și sindesmofite asimetrice.

Diagnostic pozitiv. Triada simptomatică amintită este caracteristică.

Diagnosticul diferențial prezintă numeroase dificultăți.

În *artritele gonococice* există uretrită cu gonococi; fără prezența acestora, nu se poate pune diagnosticul. Numeroase reumatisme, altădată considerate

gonococice, sînt acum înglobate în sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy.

Poliartrita reumatoidă nu are manifestări oculo-cutaneo-mucoase.

Eritemul multiform (Stevens-Johnson) are o varietate dominantă de elemente cutanate și un sindrom articular minor sau absent.

Sindromul Behçet nu se manifestă prin conjunctivită; în schimb, se găsesc manifestări din partea sistemului nervos central.

Tratamentul. Nu poate fi vorba de un tratament etiologic în exclusivitate. În cazurile ușoare sau moderate terapia cu Acid acetilsalicilic sau Piramidon pot fi suficiente. În cazurile cu evoluție mai severă, terapia devine mai complexă.

Antibioticele sînt folosite mai ales pentru tratamentul uretritei. Se recomandă *Tetraciclina* sau *Oxitetraciclina*, cîte 250 mg la 4—6 ore, timp de 6—7 zile.

Tratamentul antiinflamator constituie un mijloc de bază pentru suprimarea durerilor și a inflamațiilor articulare. Fenilbutazona se administrează în doză de 3 drajeuri (600 mg) timp de 3 zile, 2 drajeuri (400 mg) timp de 10 zile și apoi 1 drajeu (200 mg), pînă la remisiunea fenomenelor inflamatorii sau apariția celor toxice. În același mod se poate administra și Tomanolul.

Indometacinul se dă în doză de 4 capsule/zi (100 mg) timp de o săptămîină, apoi 3/zi, timp de 10 zile; doza de întreținere este de 2/zi (50 mg).

Conjunctivita se tratează cu soluție de Cloramfenicol 0,5%; în irită sînt indicate pomezile cu cortizon.

Medicația imunosupresivă nu a fost verificată în mod adecvat în tratamentul acestui sindrom.

Fizioterapia și *ergoterapia* au aceleași indicații ca și în poliartrita reumatoidă.

În formele prelungite sau recidivante de boală pot fi încercate *sărurile de aur*

și antimalaricele de sinteză, după schema arătată la poliartrita reumatoidă.

Profilaxia constă în prevenirea uretritelor și tratarea partenerului cu Tetraciclina 1—1,5 g/zi (timp de 7—8 zile), ca și tratamentul urologic al infecțiilor prostatice.

SINDROMUL BEHÇET

Sindromul descris de Behçet (1937) se compune din stomatită aftoasă, ulceratii genitale și leziuni cutanate; adesea apare și un sindrom poliartritic.

Etiopatogenia bolii nu este cunoscută; boala apare mai frecvent între 20 și 30 de ani la ambele sexe, atribuindu-i-se — nedemonstrat — o origine virotică.

Simptomatologie. Debutul este adesea acut, însoțit de febră, ulceratii dureroase ale mucoaselor bucală și genitală și de leziuni cutanate (erupție pustuloasă, eritem nodos, purpură, eritem multiform etc.).

Pe al doilea plan ca frecvență apar tulburări abdominale (diaree), tromboflebite, leziuni orificiale cardiace, articulare (hidrartroză recidivantă, artrită sau simple artralгии), cu caracter migra-

tor și fără sechele, leziuni ale sistemului nervos central (paralizii ale nervilor cranieni, afazie, hemipareză, ataxie și psihoze); de asemenea, sindromul Behçet poate fi găsit în antecedentele familiale ale bolnavului.

Examene de laborator: leucocitoză, V.S.H. accelerată, hipergammaglobulinemie.

Diagnosticul se bazează pe 3 criterii principale — ulceratii bucale, genitale și leziuni cutanate și pe criterii secundare — tulburări gastrointestinale, tromboflebite, leziuni cardiovasculare, artrite, leziuni nervoase centrale și antecedente familiale.

Pentru diagnostic sînt necesare fie 3 criterii principale, fie 2 principale și 2 secundare (Mason, 1968).

Tratamentul este dificil și incert. S-au recomandat doze mari de Prednison, mai ales în cazul tulburărilor neurologice, în timp ce alții le contraindică, fiind vorba de o neuroviroză. Antiinflamatoriile nesteroidice (vezi „Poliartrita reumatoidă”) pot fi utilizate ca și antibioticele (mai ales tetraciclina); chimioterapia cu acțiune antivirală (Virustat) nu a convins încă. Cortizonicile aplicate local pe leziunile cutanate sau mucoase aduc deseori beneficii.

ARTROZELE

Artrozele sînt afecțiuni neinflamatorii ale articulațiilor mobile (diartrodiale), caracterizate prin deteriorarea cartilajului articular și prin leziuni osoase hipertrofice ale extremităților osoase.

Monoarticulare sau pauciarticulare, artrozele cresc ca frecvență paralel cu vîrsta; neînsoțite de semne generale și nici de leziuni extraarticulare, ele se traduc prin dureri și impotență funcțională și prin deformări articulare, iar radiologic, prin îngustarea spațiului articular, osteofitoză, osteoscleroză subcondrală și zone circumscrise de osteoporoză (uneori).

În afara denumirii de *artroze*, mai sînt folosite și acelea de *reumatism degenerativ* și de *osteoartrită*.

Etiopatogenie. Artrozele sînt boli ale vîrstei mijlocii și înaintate, interesînd ambele sexe. Frecvența lor este extrem de mare la indivizii de peste 50 de ani; examenul radiologic evidențiază la foarte mulți subiecți aspectele caracteristice amintite, dar numai o parte (5—15%) au simptome supărătoare.

Din punct de vedere etiologic, deosebim artroze primitive și artroze secundare; în acestea din urmă sînt pre-

zente cauze locale, ce pot fi incriminate în producerea bolii.

În general, alterările cartilaginoase constituie un proces metabolic care începe după vîrsta de 40 de ani și care adesea nu poate fi asimilat cu „îmbătrînirea” cartilajului.

În producerea leziunilor cartilaginoase caracteristice artrozelor sînt incriminați următorii factori:

1. *Factori mecanici.* Alterarea cartilajului poate fi produsă de o suprasolicitare datorită unei repartiții anormale a presiunilor articulare, cu hiperpresiune în anumite puncte; spre exemplu, coxartroza poate apărea la subiecți a căror suprafață portantă a capului femural în cavitatea cotiloidă este redusă de o malformație congenitală (subluxație coxo-femurală, coxa plana etc.).

Obezitatea constituie un factor favorizant al artrozelor prin creșterea sarcinii suportate de articulațiile membrilor inferioare și ale coloanei lombare.

2. *Factori traumatici.* Microtraumatismele au rol în producerea distrucțiilor suprafețelor cartilaginoase. Traumatismele importante ce determină fracturi, luxații sau subluxații an-

trenează alterări ale cartilajului sau repartiții noi ale presiunilor articulare.

3. *Factori endocrini și metabolici.* Artrozele sînt frecvente în anumite boli endocrine.

În acromegalie, hormonul de creștere (hormonul somatotrop) secretat în exces induce o hipertrofie cartilagi-noasă, dar, întrucît cartilajul se hrănește numai prin difuziune, hipertrofia se însoțește progresiv de o nutriție defectuoasă și de o degenerescență secundară; procesele proliferative osoase sînt de asemenea stimulate de hormonul de creștere.

Mixedemul se însoțește frecvent de artroze, întrucît diminuarea hormonilor tiroidieni (care au rol în sinteza substanței fundamentale) determină un deficit metabolic, generator de leziuni ale cartilajului.

În cursul menopauzei apar uneori artroze cu o alură evolutivă deosebită, cunoscute sub denumirea de artroze hipertrofice generalizate (Kellgren) sau de poliartroze.

În momentul instalării menopauzei are loc un dezechilibru hormonal (o hipersecreție de hormon somatotrop și o secreție scăzută de estrogeni) ce favorizează leziunile de tip artrozic.

4. *Îmbătrînirea.* Odată cu înaintarea în vîrstă se produc perturbări endocrine, care nu sînt compatibile cu o activitate metabolică echilibrată a cartilajului; în aceste condiții apariția artrozelor este frecventă, la aceasta contribuind și o vascularizație redusă (datorită aterosclerozei concomitente).

5. *Factori inflamatori cronici.* După unele inflamații (poliartrită reumatoidă) sau infecții (tuberculoză osteoarticulară), cartilajul articular poate fi alterat, dezorganizat, înlocuit printr-un țesut cicatriceal fibros, care antrenează și alterări osoase — artrozele secundare.

Anatomie patologică. În artroza constituită se constată: leziuni cartilagi-noase (cartilajul își pierde luciul ca-

racteristic, se descuamează, prezintă fisuri și ulceratii, uneori profunde) și osoase (proliferări osteofitice la periferia suprafeței articulare, osteoscleroză subcondrală, geode). Se realizează deformări articulare, care conduc la tracțiuni și solicitări excesive ale capsulei și ligamentelor articulare, ce se fibrozează, compromițînd și mai mult funcția articulară.

Atingerea sinovială este secundară și tardivă, avînd o oarecare importanță numai în anumite localizări (genunchi).

Simptomatologie. Artrozele cele mai frecvente sînt cele ale articulațiilor ce au de suportat sarcini mari: articulațiile membrelor inferioare (genunchi, șolduri) și articulațiile coloanei lombare; de asemenea, sînt frecvent întîlnite artrozele interfalangiene distale (nodulii Heberden) și cele ale coloanei cervicale; mai rar afectate sînt articulațiile interfalangiene proximale și articulația metatarsofalangiană a halucelui; nu sînt deloc interesate articulația pumnului și a cotului sau gleznele și tarsul.

Artrozele afectează de obicei o singură articulație și boala poate rămîne cantonată multă vreme numai la acea articulație.

Debutul bolii este insidios.

Sînt afectați indivizi cu vîrste peste 50 de ani; uneori, artrozele pot apărea și sub această vîrstă, în cazul în care există unii factori patogenici: traumatisme, malformații congenitale, artrită, menopauză precoce prin castrare chirurgicală.

Subiectul artrozic are stare generală bună și este adesea obez.

Simptome subiective. Simptomul principal este durerea care se intensifică prin mișcare și prin oboseală articulară și este calmată de repaus; durerea nocturnă este foarte rar întîlnită la artrozici; este resimțită la punerea în mișcare a articulației respective, dar la scurt timp (cîteva minute) diminuează și chiar dispare; se în-

tensifică adesea cu prilejul schimbărilor meteorologice.

Durerea din artroze diferă mult de cea din artrite, care se intensifică noaptea și se însoțește de o redoare matinală importantă și de lungă durată (uneori câteva ore).

Un alt simptom este limitarea funcției articulare, care poate duce la o impotență mai mult sau mai puțin importantă și care este determinată de contractura musculară reflexă și de modificările — uneori importante — ale extremităților osoase; în artroze nu se realizează niciodată anchiloze, care constituie apanajul artritelor (poliartrita reumatoidă, artritele infecțioase).

Semne obiective. La examenul obiectiv se constată existența crepitațiilor fine și, mai târziu, a cracmentelor, determinate de mobilizarea activă sau pasivă a articulației interesate; cracmentele se datoresc neregularităților suprafețelor articulare în contact și calității necorespunzătoare a cartilajului, care nu asigură alunecarea suprafețelor articulare.

Deformarea și mărirea de volum a articulației sînt determinate de proliferările osteocartilaginoase exuberante și de asocierea unei hidrartroze, datorită iritației sinoviale; chiar cînd există un revărsat sinovial (și cu atît mai mult în lipsa acestuia), nu se constată semnele de inflamație caracteristice artritelor: căldură, tumefacție, roșeață.

Examine de laborator. Testele biologice de inflamație sînt întotdeauna negative; V.S.H., fibrinogenul sînt normale. Titrul ASLO este normal, testul Waaler-Rose și testul fixării latexului sînt negative, iar anticorpii antinucleari lipsesc. Testele de studiu al metabolismului fosfo-calcic sînt normale.

Lichidul sinovial, extras din articulațiile în care există un revărsat (hidrartroze), are caracterele unui transsudat: clar, viscos, sărac în celule (nu depășește cifra de 1 500—2 000/mm³),

cu predominanța mononuclearelor; adesea conține fibre de cartilaj.

Examenul radiologic. Cel mai precoce semn radiologic este înregistrarea spațiului articular (determinat de subțierea cartilajului). Se adaugă, cu timpul, ascuțirea marginilor articulare și a structurilor intraarticulare (de exemplu: spinele tibiale), osteofitoza (producții osoase, ce se dezvoltă la periferia suprafeței articulare) și osteoporoza (ce se traduce printr-o condensare osoasă subcondrală); în formele evolute se pot observa zone de osteoporoză sau chiar chisturi osoase.

Formele clinice depind de localizarea predominantă a procesului degenerativ articular. În continuarea capitoului de generalități asupra artrozelor, vom prezenta unele noțiuni clinice și terapeutice asupra coxartrozei, gonartrozei, nodozităților Heberden și spondilozei.

Diagnosticul pozitiv se elaborează pe baza examenului clinic (durere la mobilizare, impotență funcțională moderată, lipsa evoluției spre anchiloză, cracmente la mobilizarea articulației, deformări articulare, afectarea articulațiilor ce suportă greutăți mari și a articulațiilor interfalangiene distale ale mîinilor, lipsa simptomelor generale), a examenului radiografic (îngustarea spațiului articular, osteofitoză, osteoscleroză) și a examenelor de laborator (lipsa sindromului biologic de inflamație).

Diagnosticul diferențial se face cu artritele (în special cu poliartrita reumatoidă), în care durerea este de tip inflamator (cu intensificare nocturnă), se poate observa evoluția spre anchiloză, sînt afectate articulațiile interfalangiene proximale, sînt prezente simptome generale (febră, astenie, anorexie, pierdere în greutate) și sindromul biologic de inflamație.

Evoluție și prognostic. Artrozele au o evoluție lentă, cu accentuarea leziunilor de uzură, cu perioade de intensificare a durerilor și a impotenței func-

ționale, alternând cu perioade lungi de acalmie, remisiunile fiind spontane sau terapeutice.

Prognosticul artrozelor este favorabil. Nu duc niciodată la anchiloze sau la compromiterea articulației afectate (cu excepția unor coxartroze, care pot deveni invalidante).

Tratamentul artrozelor își propune să lupte atât împotriva durerii, a impotenței funcționale și a contracturii musculare, cât și împotriva deformărilor și a agravării degenerescenței articulare. Pentru realizarea acestor obiective este necesară *colaborarea bolnavului și o activitate în echipă a reumatologului, fizioterapeutului, internistului și, uneori, a ortopedului.*

Asigurarea bolnavului că boala sa nu este gravă și că nu va evolua către anchiloză este necesară, asigurând o mai bună cooperare a acestuia.

Repausul articular este necesar, deoarece o activitate obișnuită reprezintă o solicitare prea mare pentru o articulație cu modificări degenerative, solicitare care duce la accentuarea leziunilor. Faptul că bolnavul are impresia că după primele mișcări durerea dispare și impotența funcțională diminuează îl determină să facă exerciții fizice obositoare; este necesar să i se explice că solicitarea unei articulații bolnave îi accentuează fenomenele de uzură. Când sînt afectate articulații portante (genunchi, șolduri, coloana lombară), este necesar ca activitatea din timpul zilei să fie întreruptă prin cîteva perioade de repaus la pat, cu o durată de 15—20 de minute fiecare. Repausul nu trebuie să fie exagerat, căci poate duce la hipotrofie musculară.

În vederea evitării unei solicitări mari prin exces de greutate, obezilor li se recomandă o cură de slăbire (dietă hipocalorică). Este bine să se corecteze unele anomalii (picior plat, *genu valgum* sau *varum*, scolioze și lordoze) și unele poziții de lucru incorecte.

Tratamentul medicamentos. Unele medicamente acționează împotriva proceselor degenerative (tratament etiologic), altele combat durerea și fenomenele inflamatorii asociate, altele îndepărtează spasmul muscular.

Tratamentul de îmbunătățire a troficității țesutului osteocartilaginos. Preparatele pe bază de iod și sulf (de exemplu Iozinol, soluție, în doză de 10—20 de picături de 2—3 ori/zi).

Estrogenii (Estradiol, în injecții intramusculare) pot fi utilizați cu bune rezultate în tratamentul artrozelor ce apar după instalarea menopauzei.

Tratamentul durerii și al fenomenelor inflamatorii. Substanțele analgetice sînt utile pentru înlăturarea suferințelor bolnavului cu artroze; trebuie avut în vedere faptul, extrem de important, că dacă aceste medicamente înlătură durerea, există pericolul ca bolnavul să-și suprasolicite articulațiile afectate, ale căror leziuni distructive progresează mai rapid în aceste condiții.

O altă subliniere pe care o considerăm utilă este următoarea: avînd în vedere că artrozele sînt boli cronice și că tratamentul analgetic trebuie efectuat timp îndelungat, este necesar ca preparatele administrate să aibă o bună toleranță și să nu determine efecte secundare importante. Se folosesc:

a) Aspirina (acidul acetilsalicilic). Pentru a obține efectul dorit sînt necesare doze de 3 g (6 comprimate)/24 de ore, administrarea făcîndu-se după mese, cu o cantitate suficientă de lichide. Efectul iritant digestiv este înlăturat prin realizarea unor preparate tamponate sau sub formă de drajeuri enterice.

b) Indometacinul este cel mai util medicament antireumatic pentru bolnavii artrozici, dintre antiinflamatoriile recente nesteroidiene. Indometacinul se administrează în doză de

50—100 mg (2—4 capsule)/zi, după mese; se poate administra și sub formă de supozitoare de 50 sau 100 mg; efectele secundare (cefalee, vertij, tulburări digestive, reactivarea unor ulcere) sînt mai frecvente în cazul dozelor mari. Indometacinul poate fi folosit singur sau în asociere cu salicilații.

c) Fenilbutazona este un analgetic și antiinflamator puternic ce trebuie rezervat numai perioadelor severe, de „acutizare“ a artrozelor, în cure de atac de scurtă durată (5—10 zile). Se începe cu 800 mg pentru prima zi, 600 mg a doua zi și 400 mg în zilele următoare. Este contraindicată în boala ulceroasă.

d) Ibuprofenul (Brufen) este unul dintre antireumaticele cu o toleranță digestivă mai bună.

Dozele obișnuite sînt de 600—1 000 mg (3—5 drajeuri) pe zi.

e) Administrarea intraarticulară sau periarticulară (în cazul coloanei vertebrale administrare paravertebrală) de novocaină, în soluție de 0,5 sau 1%, în cantitate de 5—20 ml, la 4—5 zile interval, poate fi folosită cu bune rezultate; acest tratament este contraindicat bolnavilor cu hipersensibilitate la novocaină.

f) Hormonii corticosteroizi, administrați pe cale generală, nu sînt indicați în tratamentul artrozelor, ținînd seama de seriozitatea efectelor lor secundare și de benignitatea afecțiunii. Corticoterapia locală, sub formă de infiltrații intraarticulare, în doză ce variază în funcție de dimensiunile articulației (acetat de hidrocortizon, 10—25 mg), poate fi indicată în cazul unor artroze însoțite de dureri intense, care nu au răspuns la medicamentele analgetice și antiinflamatorii amintite. Subliniem faptul că trebuie respectată o asepsie riguroasă și că intervalul dintre administrări trebuie să fie cît mai mare posibil (cel puțin 6—7 zile).

Relaxantele musculare. Îndepărtarea spasmului constituie un obiectiv im-

portant al tratamentului artrozelor. Repausul, aplicațiile de căldură, masajul și exercițiile fizice contribuie la realizarea acestui obiectiv; pot fi utile și unele medicamente (relaxante musculare): Diazepam, de 3—4 ori/zi cîte un comprimat de 2 mg, sau Clorzoxazonă, de 3 ori/zi cîte un comprimat.

Tratamentul fizic produce ameliorări în artroze, permițînd bolnavilor să-și continue activitatea.

Căldura este utilă prin acțiunea pe care o are de a combate spasmul muscular și micile reacții inflamatorii asociate procesului degenerativ. Sînt folosite împachetări de parafină, diatermia, ultrasunetele, undele scurte, infra-roșii etc.; o aplicație de căldură la îndemîna oricui este perna electrică.

Roentgenterapia nu o recomandăm ca pe un tratament de rutină; ea trebuie rezervată numai artrozelor „încălzite“, însoțite de dureri mari, ce nu cedează la tratamentul analgetic și antiinflamator medicamentos și nici la mijloacele de fizioterapie de mai sus. Administrarea se face în ședințe de 75—150 r (în funcție de dimensiunile articulațiilor) la două zile, în număr de 4—6 ședințe (doza pe cură: 300—900 r). Efectul roentgenterapiei este numai analgetic și antiinflamator, fără nici o influență asupra procesului degenerativ-distructiv.

Riscul efectelor secundare (leucopenie și în special pericolul apariției unei leucemii, semnalat recent) limitează mult utilizarea roentgenterapiei în artroze, afecțiuni în general benigne.

Masajul, efectuat după aplicațiile calde, poate constitui un factor terapeutic valoros; masajul trebuie făcut cu blîndețe la nivelul articulației dureroase (altminteri, el poate irita țesuturile sensibile, accentuînd durerea) și cu mai multă insistență pe musculatura din vecinătate, pentru a evita hipotrofia acesteia.

Cultura fizică medicală efectuată progresiv și fără a solicita excesiv articulațiile afectate, previne sau corectează hipotrofia musculară, contribuind, alături de celelalte mijloace, la înlăturarea spasmului; sînt de preferat exercițiile active.

Curele balneare, repetate mai mulți ani (sau chiar de 2—3 ori în cadrul unui an, în anumite cazuri), constituie un mijloc eficace de înlăturare a durerilor și de îmbunătățire a mobilității bolnavilor cu artroze, fără a putea opri însă evoluția generală a bolii, care constă în accentuarea progresivă a leziunilor osteocartilaginoase.

Tratamentul chirurgical poate fi precoce, avînd drept scop corectarea unor malformații (de exemplu subluxația coxofemurală congenitală), sau tardiv, cînd artroza este constituită, pentru a înlătura durerea și a ameliora troficitatea locală sau a înlocui extremitățile articulare deteriorate.

LOCALIZĂRI PRINCIPALE ALE ARTROZELOR

COXARTROZA

Coxartroza este localizarea reumatismului degenerativ la articulația șoldului. Relativ des întîlnită, este în același timp cea mai invalidantă dintre artroze; apare la oameni ce au depășit vîrsta de 50 de ani (*malus coxae senilis*).

Coxartrozele (în 55% din cazuri) pot fi favorizate de malformații congenitale ale șoldului (subluxație și displazie congenitală, protruzia acetabulară, *coxa plana* etc.) sau de traumatisme, generatoare de fracturi de col femural sau de luxație coxo-femurală (coxartroze secundare).

Recunoașterea subluxației și displaziei coxo-femorale congenitale este necesară, pentru a efectua un diagnostic în timp util și un tratament chirur-

gical precoce, în scopul corectării acestei anomalii.

Simptomatologie. Debutul bolii este de obicei insidios. Simptomul care determină bolnavul să consulte este durerea, care apare inițial ca o fatigabilitate, ulterior avînd o intensitate crescîndă.

Durerea are sediul în regiunea inghinală, cu iradiere pe fața anterioară a coapsei, către genunchi; alteori, durerea este resimțită cu intensitatea maximă pe fața externă a regiunii trohanteriene (cu iradiere pe fața externă a coapsei) sau în regiunea fesieră (cu iradiere pe fața posterioară a coapsei, riscînd a fi luată drept o sciatică).

Durerea este agravată de mers, în special pe scări sau pe teren accidentat, de sprijin, de mișcare, de oboseală — „durerea de sfîrșit de zi” — și calmată de repaus; unii bolnavi au, totuși, dureri nocturne.

Impotența funcțională este de intensitate variabilă: la început ca o fatigabilitate anormală, ce împiedică pe bolnav să urce scările sau să alerge cu aceeași ușurință ca înainte, apoi ca o jenă, ce-l împiedică să-și lege șireturile la încălțăminte („semnul pantofului”), încrucișarea gambelor și adoptarea poziției „picior peste picior” devenind dificile sau chiar imposibile.

Șchiopătarea apare în general după mulți ani (2—5) de evoluție. Șchiopătarea se vede (bolnavul se ferește să se sprijine pe membrul inferior bolnav) și se aude. Cînd stă în picioare, se observă o atitudine vicioasă, cu membrul inferior în ușoară flexie și rotat extern. Tardiv, se poate remarca o coborîre a pliului fesier, prin atrofie musculară.

Examinînd bolnavul în decubit dorsal, se constată o limitare a mișcărilor, cu durere ce apare dacă bolnavul insistă în efectuarea lor cu ampli-

tudinea obișnuită; se remarcă o limitare a flexiei coapsei pe bazin, abducției și rotației; bolnavul, fiind în decubit ventral, nu poate ridica coapsa de la planul patului (în mod normal, se poate realiza o hiperextensie de aproximativ 15°).

Examenul clinic nu pune în evidență nici semne locale de inflamație, nici adenopatie.

Radiografia arată de partea afectată: o îngustare a spațiului articular, osteofitoză (pe zonele marginale ale capului femural, pe sprinceană cotiloidă sau pe partea inferioară a cotilului, la nivelul fosetei de inserție a ligamentului rotund) și osteoscleroză, tradusă prin osteocondensare în zona de presiune maximă. Tardiv, poate apărea osteoporoza, sub formă de macrogeode, atât în capul femural, cât și în cotil.

Adesea se constată deformări ale capului, ale cotilului sau subluxații; aceste modificări pot fi secundare coxartrozei; adesea, însă, ele constituie semnele unor anomalii, care se găsesc la originea bolii.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu *sciatica*; examenul clinic atent arată — în cazul coxartrozei — o diminuare a mobilității șoldului, mișcările maxime determinând dureri, în timp ce manevrele de elongație a sciaticului sînt negative.

Evoluția este lentă, progresivă, întinzîndu-se pe perioada unui număr mare de ani; impotența funcțională se accentuează progresiv, ea determinînd un grad de invaliditate după 7—15 ani de evoluție; datorită intensificării durerii și impotenței funcționale se reduce progresiv perimetrul de mers și se produce o oarecare hipotrofie musculară — bolnavul simte nevoia să se folosească de un baston pentru sprijin.

Coxartroza bilaterală este relativ frecventă (în aproximativ 50% din

cazuri), fie de la început, fie, mai des, după cîțiva ani de decalaj între cele două părți.

OSTEONECROZA IDIOPATICĂ

Osteonecroza idiopatică a capului femural, este mult mai rară.

Examenul radiologic evidențiază integritatea spațiului articular și integritatea cotilului — toate modificările radiologice avînd drept sediu capul femural, care prezintă o zonă de osteocondensare și care, cu timpul, se turtește la nivelul conturului său superior.

Tratament. 1. Mijloacele ortopedice constau în reducerea sprijinului și în imobilizarea șoldului, pentru a-i conserva funcția.

a) Reducerea sprijinului este absolut necesară, întrucît exercitarea unei presiuni pe zonele patologice accelerează producerea leziunilor anatomice. În acest sens se recomandă bolnavului:

— să evite mersul, mai ales pe teren accidentat;

— să folosească un baston, pe care să-l țină de partea opusă șoldului afectat, care este astfel ușurat de greutatea preluată de acest mijloc de sprijin;

— să evite ortostatismul prelungit și să se așeze pe scaune înalte, ceea ce va evita înțepenirea în flexie și va diminua durerile de mobilizare;

— regimul hipocaloric este necesar ori de cîte ori este vorba de un bolnav hiperponderal, căci obezitatea constituie o suprasarcină pentru articulațiile de sprijin bolnave.

b) Reeducarea urmărește să mențină o funcție articulară satisfăcătoare, evitînd instalarea unei atrofii musculare și corijînd atitudinile vicioase. În acest sens, masajul are un efect calmant și o acțiune decontracturantă, ameliorînd în același timp circulația locală. Se recomandă de asemenea bolnavului ca în timpul zilei să

stea minimum 15 minute în decubit ventral pe un plan dur, ceea ce previne atitudinea vicioasă în flexie.

Pentru reeducarea funcțională, de o mare utilitate este mobilizarea activă fără sprijin, căci astfel se întreține o bună musculatură, necesară unei bune funcțiuni articulare; mijlocul cel mai la îndemână îl constituie pedalajul pe bicicletă ergometrică sau chiar mersul cu bicicleta obișnuită; când este posibil, se va efectua mobilizarea activă în piscină caldă.

Reeducarea prin mobilizare activă trebuie făcută progresiv, cu blindețe, fără a produce — în cazul unei exagerări — dureri ale articulației afectate.

2. *Mijloacele medicamentoase și fizioterapeutice* sînt cele folosite în general în artroze.

3. *Tratamentul chirurgical* poate fi precoce și tardiv.

Tratamentul chirurgical precoce se adresează coxartrozelor secundare și urmărește corectarea, în măsura posibilului, a malformațiilor congenitale. Aceste intervenții trebuie efectuate cît mai curînd posibil, atunci cînd se constată un viciu arhitectural, dar nu înainte ca bolnavul să aibă tulburări funcționale: dureri sau impotență funcțională.

Tratamentul chirurgical tardiv sau paliativ se adresează coxartrozelor evolute, primitive sau secundare, fie în scop antalgic, fie pentru a ameliora mobilitatea, cînd există o invaliditate importantă.

Intervențiile efectuate în scop antalgic sînt:

— artrodeza, intervenție care are drept scop să anchilozeze șoldul într-o poziție bună, asigurîndu-i stabilitate și lipsa durerilor; artrodeza, realizată de obicei cu ajutorul unor cuie mari, este indicată în coxartrozele strict unilaterale, dureroase, la indivizi relativ tineri, care, avînd de îndeplinit munci

fizice, au nevoie de un șold solid; pentru a o induce trebuie să existe integritatea nu numai a articulației coxo-femorale controlaterale, ci și a genunchiului de aceeași parte și a coloanei lombare — toate acestea fiind supuse, după artrodeza, unui important surmenaj funcțional;

— artroplastia cu cupă de vitaliu Smith Peterson, cupă ce îmbracă femurul deteriorat;

— proteza cervico-cefalică de vitaliu Moore, care înlocuiește capul femural și o mare parte a colului, este indicată bolnavilor de peste 65 de ani, la care cotilul este relativ bine păstrat; inconvenientul acestui tip de intervenție îl constituie uzura cotilului de către materialul protetic.

NODULII HEBERDEN

Nodulii Heberden — una dintre cele mai frecvente localizări ale proceselor degenerative articulare — sînt artroze interfalangiene distale ale mîinilor; aceste artroze poartă numele lui Heberden, care le-a descris încă din 1802, separîndu-le de manifestările gutei.

Frecvența nodulilor Heberden crește cu vîrsta (ei pot fi constatați la peste o treime din indivizii de peste 80 de ani). Sexul feminin este mai des afectat, raportul dintre femei și bărbați fiind de 10:1.

Ereditatea pare să joace un rol important în producerea acestei suferințe, aspect ce reiese din agregarea familială a bolii; pare a fi vorba de o transmitere genetică de tip dominant, în cazul femeilor, de tip recesiv în cazul bărbaților.

Simptomatologie. Debutul bolii, care are loc în jurul vîrstei de 45 de ani, este insidios și se traduce prin apariția unor noduli la nivelul articulației interfalangiene distale a mediusului sau indexului, ulterior și a inelarului, mai

rar a auricularului și aproape niciodată a policelui. Nodulii Heberden apar simetric și sînt constituiți din niște umflături de mărimea unui bob de mazăre, situate pe fața dorsală a articulației interfalangiene distale.

Acești noduli sînt duri, de consistență osoasă, de obicei nedureroși; pielea care-i acoperă este normală sau ușor eritematoasă; articulația este într-o oarecare măsură deformată, falanga terminală fiind deviată înăuntru, uneori în semiflexie.

Uneori, la puțin timp după apariție și în special la femeile care au vîrsta menopauzei, nodulii Heberden sînt supărători: bolnavii acuză amorțeli și furnicături în vîrfurile degetelor, cu oarecare neîndemînare în efectuarea unor mișcări. Nodulii pot fi în asemenea împrejurări ușor tumefiați, roșii și dureroși.

Examenul radiologic al mîinilor evidențiază semnele oricărei artroze: îngustarea spațiului articular și osteofitoză marginală și posterioară, prelungind înapoi marginea posterioară a falangetei.

De obicei nodulii Heberden nu necesită tratament.

Odată prezenți, nodulii Heberden nu dispar niciodată, căci ei se datoresc unor modificări ireversibile ale cartilajului articular hialin și ale osului subcondral; trebuie să li se explice bolnavilor acest lucru și să li se dea asigurări că evoluția va fi favorabilă, nodulii devenind cu timpul nedureroși (în mod spontan).

În cazul unor dureri mai supărătoare, se poate recurge la *fizioterapie* (împachetări cu parafină) sau la *doze mici din medicamentele antialgice și antiinflamatorii* (Acid acetilsalicilic, Indometacin). Se recomandă, de asemenea, *evitarea surmenajului articular* (spre exemplu: activitatea dactilografelor) și *a traumatismelor*, ca și *supunerea la frig*.

NODULII BOUCHARD

Constituie artroze ale articulațiilor interfalangiene proximale. Întîlniți mult mai rar decît nodulii Heberden, nodulii Bouchard îi însoțesc pe aceștia și numai rareori sînt singuri; în acest caz, este necesar un examen atent al bolnavului, înainte de a afirma că este o artroză banală, ținînd seama de frecvența cu care articulațiile interfalangiene proximale sînt afectate de diversele forme de reumatism inflamator (poliartrită reumatoidă, boală lupică), artrozele localizîndu-se preferențial la nivelul articulațiilor interfalangiene distale.

ARTROZELE INTERVERTEBRALE

Procesele de uzură la nivelul coloanei vertebrale afectează discul intervertebral — determinînd o discartroză (sau artroză meniscosomatică) și articulația interapofizară — producînd o artroză posterioară; de obicei sînt afectate numeroase asemenea structuri anatomice, leziunile predominînd la un anumit segment al coloanei vertebrale.

Dacă artroza interapofizară este caracterizată prin leziuni identice din toate punctele de vedere celor întîlnite la nivelul articulațiilor membrelor, discartroza, în schimb, are unele particularități: destul de precoce (chiar de la vîrsta de 10 ani), discul intervertebral începe să prezinte unele semne de uzură la nivelul inelului fibros, care se fisurează ca urmare a leziunilor degenerative și sub influența traumatismelor și solicitărilor zilnice, iar nucleul pulpos se deshidratează, se alterează, se turtește și tinde să migreze prin fisurile inelului fibros; discul diminuează în înălțime; materialul discal poate progresa înainte sau înapoi, împingînd ligamentul lon-

gitudinal anterior sau posterior; acesta din urmă este mai puțin rezistent și mai sensibil, astfel încât distensia sa este mai frecventă și mai dureroasă. Nucleul pulpos poate străbate și platoul cartilaginos, făcându-și loc în structura osoasă a corpului vertebral: herniile intrasomatice (nodulii Schmorl).

În procesul discartrozei, alături de alterarea discală, este înglobat și răsunetul osos, osteoscleroza platourilor vertebrale și osteofitoza reacțională; osteofitoza se dezvoltă anterior, într-un spațiu virtual situat sub ligamentul vertebral anterior, care acoperă discul fără să se insereze pe el; osteofitele anterioare pleacă de la nivelul corpului vertebral deasupra lizereului marginal și progresează de-a lungul ligamentelor anterioare, pe fața lor profundă. Osteofitele se dezvoltă — mai rar — și înapoi și lateral, provocând o strîmtare a canalului medular (la nivelul coloanei cervicale) și a găurii de conjugare. Osteofitele apar deci, uneori, în vecinătatea unui disc degenerat; adesea osteofitele sînt difuze, de-a lungul întregii coloane vertebrale, sau predomină la nivelul unui anumit segment; în acest caz se vorbește de osteofitoză vertebrală difuză sau de spondiloză.

La nivelul coloanei vertebrale se mai poate întîlni și așa-zisa artroză interspinoasă (sindromul Bastrup) — consecință a punerii în contact, în mod anormal, a două apofize spinose vecine cu remodelaj reciproc; artroza interspinoasă se întîlnește în cazul unor hiperlordoze (sindrom trofostatic, tasare de corp vertebral).

Leziunile anatomice ale coloanei vertebrale au simptomatologie particulară, în funcție de afectarea predominantă a segmentului cervical, dorsal sau lombar.

La nivelul cervical alterările cele mai frecvente interesează articulațiile intervertebrale C₅-C₆ și C₆-C₇.

La nivelul coloanei lombare, discurile cel mai frecvent afectate sînt L₄-L₅ și L₅-S₁; nucleul pulpos poate pătrunde prin fisurile inelului fibros și, erupînd fibrele ligamentului longitudinal posterior, poate comprima rădăcinile nervoase corespunzătoare; aceasta este hernia de disc, care, prin conflictul discoradicular pe care-l determină, produce tabloul clinic de lombosciatică.

Tot la nivelul coloanei lombare se observă și unele alunecări vertebrale (spondilolistezis), consecințe ale dehiscentei arcului neural (spondilolisis).

Manifestările clinice ale artrozelor intervertebrale sînt inconstante și variabile; în general, este binecunoscută toleranța lor.

Simptomatologie. Suferința produsă de artrozele intervertebrale constă în rahialgii și un grad variat de impotență funcțională; mai rar pot determina unele complicații, dintre care cele mai frecvente sînt sindroamele radiculare.

Durerile vertebrale (în afara sindroamelor radiculare) sînt urmarea acțiunii unor stimuli nocivi asupra structurilor musculo-scheletice profunde: capsule articulare (ale articulațiilor interapofizare), ligamente, tendoane, mușchi, periost; durerile vertebrale sînt difuze, vag localizate, cu debutul insidios și evoluție îndelungată, de obicei moderate ca intensitate. Durerile vertebrale ale bolnavilor cu artroze intervertebrale sînt dureri de tip mecanic: ele se accentuează prin oboseală, ortostatism prelungit, mers, transportul unor obiecte grele, poziția fixă îndelungată a capului la un spectacol sau în fața unui ecran de televiziune, ca și lucrul prelungit la birou (aceste două ultime eventualități se referă la artroza cervicală); aceste dureri se ameliorează sau chiar dispar în repaus, în special în poziția de decubit pe un plan dur.

Durerile vertebrale pot fi limitate la unul dintre cele 3 segmente ale coloanei vertebrale, putînd vorbi în practică de: cervicalgii, dorsalgii, lombalgii.

Bolnavii acuză, alături de dureri, un grad oarecare de *redoare*, de limitare a mișcărilor de flexie, de înclinare laterală sau de rotație ale coloanei vertebrale, mai ales la nivelul coloanei cervicale și lombare; de obicei este însă un grad discret sau moderat de impotență funcțională.

Pe acest fond, caracterizat prin dureri moderate și discretă redoare, este posibilă apariția unor *crize dureroase* de cîteva zile sau săptămîni, caracterizate prin dureri foarte vii și prin impotență funcțională, marcată de contractura musculară: *criza de torticollis* acut a bolnavului cu artroză cervicală sau *criza de lumbago acut* din artroza lombară.

Crizele dureroase acute pot surveni în urma unei mișcări forțate sau bruște, uneori minime, a ridicării unei greutăți (în cazul bolnavilor cu lumbago acut), a expunerii la frig etc.

Uneori, suferințele bolnavilor cu artroze intervertebrale îmbracă aspectul *sindroamelor radiculare*: *nevralgia cervico-brahială* (întilnită în artroza cervicală), *nevralgia intercostală* (suferință mai rar întilnită și mai puțin dramatică, consecință a unei artroze dorsale), *nevralgia sciatică și crurală* (din artroza lombară); asupra principalelor sindroame radiculare vom reveni ulterior.

Semne obiective. Examenul fizic al unui bolnav cu artroze intervertebrale este relativ sărac; se remarcă o oarecare limitare a mișcărilor coloanei vertebrale (sau a anumitor segmente ale sale) și *anomalii de statică rahidiană* (anomalii anterioare sau traducînd o atitudine antalgică); la palpare se constată prezența unor puncte

dureroase mediane sau laterovertebrale.

Examenul neurologic este normal.

Bolnavii cu artroze intervertebrale au o stare generală bună, sînt normo- sau chiar hiperponderali.

Examene de laborator. Examenele biologice (hemogramă, V.S.H., electroforeză etc.) nu pun în evidență anomalii caracteristice sindromului inflamator.

Examenul radiologic constituie principalul mijloc de evidențiere a artrozelor intervertebrale, în prezența sau în absența unui tablou clinic corespunzător.

Examenul radiografic evidențiază modificările caracteristice celor trei tipuri principale de artroze intervertebrale: discartroza, artroza interapofizară, osteofitoza vertebrală difuză (spondiloză).

Discartroza se traduce radiografic printr-o îngustare a spațiului intervertebral, iar platourile vertebrale adiacente sînt neregulate și sclerозate; se remarcă, de asemenea, osteofitoză de vecinătate și — uneori — osteoporoză a corpurilor vertebrale.

Artroza interapofizară se evidențiază mai bine pe clișeul radiologic de profil și mai ales, de trei sferturi (oblic); se observă reducerea spațiului articular, modificări de structură osoasă (osteoscleroză), osteofitoză.

Osteofitoza vertebrală difuză (spondiloză) se caracterizează prin prezența difuză a osteofitelor.

Diagnosticul pozitiv al artrozelor intervertebrale se pune pe baza examenului clinic (anamneză, examen obiectiv) și, mai ales, a examenului radiografic.

Diagnosticul diferențial trebuie efectuat cu alte afecțiuni, care pot realiza tabloul clinic al artrozei intervertebrale.

Trebuie eliminate afecțiunile viscerale, care pot produce dureri lombare sau toracice: litiaza renală sau biliară, metroanexita cronică, retroversia uterină, afecțiuni intratoracice.

Pe de altă parte, trebuie diferențiate afecțiunile vertebrale grave: morbul Pott, neoplasmul vertebral primitiv și mai ales secundar, spondilita anchilopoietică, spondilitele infecțioase, localizările vertebrale ale unor boli de sistem (mielom multiplu, boală Hodgkin, reticuloze etc.).

Evoluția artrozelor intervertebrale este lentă, leziunile degenerative ale coloanei vertebrale accentuându-se cu vârsta.

Prognosticul bolii este în general favorabil.

Complicații. Dintre complicațiile artrozelor intervertebrale, cele mai importante sînt complicațiile nervoase, și anume:

a) *Compresiunile radiculare.* Artroza cervicală și cea lombară pot reduce găurile de conjugare și restrînge suprafața prin care emerg rădăcinile nervoase; rezultă astfel o compresiune a rădăcinilor nervoase, care se traduce prin nevralgii, cel mai adesea cervico-brahiale sau sciatică, mai rar crurale, femuro-cutanate sau obturatoare.

b) *Manifestările cefalice ale artrozei cervicale* constituie *sindromul Barré-Liéou* (sindromul cervical simpatic posterior).

Acest sindrom se caracterizează prin: 1) durere cervicală, spontană și provocată prin palpare, iradiind pe de o parte către occiput, pe de altă parte către centura scapulară; 2) cefalee occipitală; 3) vertij, lipsă de echilibru, senzație de instabilitate; 4) vîjîieturi în urechi, hipoacuzie; 5) vedere încețoșată; 6) tulburări vasomotorii și secretorii: roșeață și hipersudorație a feței, tulburări ale secreției nazale, lacrimale, salivare.

c) *Sindroamele de compresiune medulară* sînt determinate, mai ales, de artroza cervicală (într-o măsură mai mică de cea dorsală). Aceste sindroame se traduc la nivelul membrelor inferioare prin semne piramidale (hipertonie și deficit motor) și prin diminuarea sensibilității profunde, iar la nivelul membrelor superioare printr-un tablou amiotrofic sau senzitivo-motor (după cum este afectat predominant cornul anterior sau rădăcinile nervilor rahidieni).

d) *Lombalgia acută* (*lumbago acut*) apare în general brusc, de obicei după un efort de intensitate variabilă, după o simplă mișcare forțată în rotație sau după o expunere la frig. Durerea este foarte intensă, exacerbindu-se prin cea mai mică mișcare sau prin tuse; ea imobilizează pe bolnav la pat sau îl blochează în flexie. În anamneză se semnalează crize similare în antecedente.

Examenul obiectiv, practicat cu dificultate din cauza durerilor, constată o redoare importantă în cifoză și o scolioză antalgică evidentă; se remarcă, de asemenea, contractură musculară.

Criza de lumbago durează în general 5—15 zile; ea poate recidiva la intervale variabile (la cîteva săptămîni sau după mai mulți ani). Lombalgia acută se poate continua cu o lombalgie cronică sau poate reprezenta perioadele de exacerbare ale acesteia.

Cauza cea mai frecventă a crizei de lumbago acut este *entorsa discoligamentară*, realizată prin distensia sau ruptura inelului fibros al discului, cu migrarea unui fragment de nucleu pulpos printr-o asemenea fisură și cu blocarea lui în spațiul subligamentar.

Tratamentul lombalgiei acute constă, în primul rînd, în repaus la pat, care face să cedeze contractura musculară și favorizează reducerea entorsei și a fragmentului nuclear deplasat.

Ca tratament medicamentos, se recomandă analgetice și antiinflamatorii (Aspirină, 3 g/zi sau Fenilbutazonă, 600 mg/zi, sau Indometacin, 75 mg/zi), decontracturante (Mydocalm, Clorzoxazonă, 750 mg/zi, Diazepam 10—15 mg/zi).

Infiltrațiile epidurale sau paravertebrale cu hidrocortizon și xilină sînt deseori eficace și sînt indicate mai ales în caz de lombosciatică.

e) *Lombalgia cronică* este o durere surdă, persistentă, mediană sau paravertebrală, iradiind uneori către fese; la mulți bolnavi durerea este mai supărătoare dimineața, la sculare — cînd se însoțește și de o redoare mai pronunțată —, diminuează sau dispare după mișcare, în 10—20 de minute; durerea reapare după oboseală, mai ales după mers îndelungat, ortostatism prelungit, transport de obiecte grele, lucru cu coloana flectată.

Această durere, ca și celelalte dureri articulare de tip mecanic, diminuează în decubit dorsal sau chiar dispar.

Ritmul acesta zilnic al durerii este evocator pentru o suferință discală. Examenul obiectiv evidențiază unele semne fizice de suferință vertebrală: pierdere a lordozei fiziologice, scolioză antalgică, oarecare redoare vertebrală; de asemenea, mobilizînd coloana vertebrală, se remarcă o diminuare moderată a flexiei lombare, această mișcare fiind însoțită de dureri.

Palpînd coloana lombară, ca și regiunea paravertebrală, se pot găsi puncte sensibile.

În producerea lombalgiei cronice banale au rol: *artroza lombară* (discartroză, osteofitoză difuză, artroză posterioară), *tulburările de statică* (scolioză, hiperlordoză), *unele malformații congenitale* (*spina bifida*, anomalii de tranziție, bloc vertebral), *sechelele epifizitei Scheuermann*.

Tratamentul lombalgiei cronice constă în repaus relativ, suprimîndu-se eforturile în poziție flectată, transpor-

tul de greutate, sporturile traumatizante; obezilor li se recomandă cura de slăbire, pentru a corecta tulburarea de statică (hiperlordoza lombară, determinată de obezitate); deseori poate fi util un lombostat, ceea ce determină o diminuare a travaliului mecanic lombo-sacrat, permițînd bolnavului să aibă o activitate socio-profesională obișnuită. Kineziterapia este extrem de importantă, căci întărirea musculaturii abdominale și dorso-lombare este necesară, la bolnavii cu lombalgie cronică existînd adesea o insuficiență a acestor chingi musculare.

Analgeticele, antiinflamatoriile, decontracturantele de obicei nu se folosesc decît în perioadele de intensificare a durerilor; se preferă, în aceste împrejurări, Aspirina (1—2 g/zi).

Fizioterapia sedativă (diatermie, infraroșii, ultrasunete) este foarte utilă și poate fi folosită repetat.

Curele termale, una sau două pe an, constituie, de asemenea, unul dintre cele mai eficace mijloace de tratament al lombalgiei cronice.

f) *Nevralgia sciatică* este o alergie radiculară, care traduce suferința unei rădăcini a nervului sciatic, mult mai rar o atingere a trunchiului nervos propriu-zis. *Ea rezultă în majoritatea cazurilor dintr-un conflict discoradicular consecutiv unei hernii intrarahidiene la nivelul discului intervertebral L_4-L_5 sau L_5-S_1 .*

Nevralgia sciatică este foarte frecventă; se observă mai ales la vîrste între 25 și 60 de ani, mai des la bărbat decît la femeie.

Sciatica poate să aibă un debut brutal, durerea survenind adesea după un efort de redresare a coloanei vertebrale; uneori, debutul poate fi insidios, durerea accentuîndu-se progresiv (durerea, inițial strict lombară, începe să iradieze în fesă și în membrul inferior). Prezența în antecedente a unui efort sau a unei lombalgii cronice consti-

tuie un argument în favoarea originii discale a sciaticii.

Simptomul preponderent, unori exclusiv, îl constituie *durerea*; în cazul afectării rădăcinii L_4 , durerea interesează porțiunea posterioară a coapsei, fața externă a gambei, partea externă a gleznei, regiunea dorsală a piciorului; în caz de sciatică la nivelul lui L_5 , durerea cuprinde partea posterioară a fesei, partea posterioară a coapsei și gambei, tendonul lui Ahile, călcâiul și regiunea plantară.

Bolnavul acuză deseori *parestezii* (amorteți, furnicături) în membrul inferior, avînd o topografie similară cu cea a durerii.

În sciatica discoradiculă durerea se calmează prin repaus, în special prin repausul la pat, astfel încît deseori bolnavul se poate odihni în timpul nopții; eforturile și mișcările din timpul zilei, tusea și strănutul măresc intensitatea durerilor.

Semne obiective. Examinînd bolnavul, care se află în picioare, se constată o atitudine antalgică, mai ales în sciatica prin hernierea discului L_4-L_5 , trunchiul fiind înclinat către partea opusă celei dureroase; se remarcă o ștergere a lordozei lombare, scolioză (consecutivă poziției antalgice amintite) și contractura unilaterală a musculaturii vertebrale sacro-lombare. Mișcările coloanei vertebrale sînt extrem de dureroase, mai ales flexia anterioară a trunchiului și înclinarea laterală către partea dureroasă.

Mersul obișnuit nu este de regulă afectat; în schimb, se observă dificultăți în mersul pe vîrfuri (sugestiv pentru sciatica la nivelul lui L_5-S_1) sau în mersul pe călcîie („semnul talonului”, din sciatica ce afectează L_4-L_5).

Examinînd bolnavul în decubit dorsal, se constată prezența semnului Lasègue (ridicarea membrului inferior provoacă o durere vie a coapsei și a gambei); prin această manevră se

realizează o elongație a nervului sciatic. Pentru a realiza această elongație prin manevre mai puțin cunoscute (în scopul evitării unei participări subiective), se practică manevra Lasègue inversată: după ce am fixat în rectitudine cele două membre inferioare pe planul patului, se cere bolnavului să treacă în poziția șezîndă; în caz de sciatică reală mișcarea este net limitată de durere; testul „flapping” servește aceluiași obiectiv (testul „flapping”: din poziția așezat pe marginea patului, cu membrele inferioare atîrnînd, se extinde gamba față de coapsă; în caz de sciatică, această manevră provoacă o durere violentă și răsturnarea coloanei către spate). Prin studiul sensibilității la nivelul membrelor inferioare se constată o hipoestezie superficială, mai ales pe regiunea dorsală a piciorului și pe fața externă a gambei în sciatica la nivelul lui L_4-L_5 ; hipoestezia „în șă” este sugestivă pentru compresiunea cozii de cal. În sciatica ce afectează L_4-L_5 se constată la examenul obiectiv un deficit motor al extensorului halucelui și al mușchilor lojii antero-externe; în sciatica lui L_5-S_1 se observă mai rar un deficit al mușchilor lojii posterioare a gambei (flexorii plantari). Reflexul ahilian poate fi diminuat sau abolit în sciatica L_5-S_1 .

Examinînd bolnavul în decubit ventral, se poate evidenția „semnul sone-riei”: presiunea spațiului paravertebral corespunzător discului patologic (L_4-L_5 sau L_5-S_1) declanșează o durere vie, analogă celei de care suferă spontan bolnavul.

În cadrul examenului obiectiv al bolnavului cu sciatică nu trebuie omise tușeele pelviene (vaginal, rectal), acestea putînd depista o tumoare a micului bazin, ce poate fi răspunzătoare de nevralgia sciatică.

Examenul radiologic (radiografii ale coloanei lombare) evidențiază: rectitudinea coloanei lombare, cu șter-

gereea lordozei fiziologice (pe clișeul de profil), scolioză antalgică, pensarea discului lezat (L_4-L_5 sau L_5-S_1).

Forme clinice. 1. *Sciatica prin hernie discală* este cea mai frecventă formă clinică a nevralgiei sciatică. Pentru originea discală a acesteia pledează: antecedente de traumatism al coloanei lombare, episoade anterioare de lombalgii sau de sciatică, debutul brutal al sciaticii (declanșat uneori de efortul de ridicare al unei greutăți), unele caractere particulare ale durerii (unilateral, monoradiculară, accentuată de tuse, calmată de decubit), o evidentă inflexiune laterală antalgică, „semnul soneriei”, efectul favorabil al repausului și al tratamentului medical uzual. Sciatica discală are unele forme clinice particulare: prelungite, hiperalgice, paralizante.

2. *Sciaticele nediscale* pot fi: a) *sciatică radiculară nediscală*, mai frecvente; ele pot fi produse de: tumori maligne primitive și mai ales secundare, mielom multiplu, boala Hodgkin, spondilodiscite infecțioase, morbul Pott, tumori benigne (neurinom), spondilolistezis, canal lombar strîmt, spondilită anchilopoietică; sciaticile radiculare nediscale, denumite și sciatică simptomatice, sînt adesea hiperalgice și se însoțesc de tulburări neurologice obiective: paralizii, tulburări de sensibilitate — amiotrofie; b) *sciatică tronculară* (prin agresiuni asupra trunchiului nervos propriu-zis) pot fi de origine traumatică (injectare medicamentoasă prea mediană și prea pro-

fundă, plagă prin glonț, fractură de bazin sau de femur) sau tumorală (tumori ale micului bazin); c) *sciatică cordonale*, determinate de o suferință medulară, prin atingerea căilor senzitive; diagnosticul de sciatică cordonală este ușurat de existența altor semne de atingere medulară.

Tratament. 1. *Tratament medical:* a) mijloace ortopedice: repaus pe un plan dur (pat tare), timp de 15—20 de zile, tracțiuni și manipulări vertebrale, lombostat; b) medicație analgetică și antiinflamatorie: Aspirină (3—4 g/zi), sau Indometacin (75—100 mg/zi) sau Fenilbutazonă (600—800 mg/zi), sau Brufen (600—800 mg/zi); infiltrații paravertebrale, epidurale sau peridurale cu hidroclortizon și xilină; în formele hiperalgice se folosesc cure scurte (7—10 zile) de Prednison, 40mg/zi; c) medicație decontracturantă: Clorzoxazonă (750 mg/zi), Mydocalm (aceleași doze), Diazepam (10—15 mg/zi); este utilă în prima parte a episodului dureros, cînd contractura musculară antalgică menține poziția vicioasă; d) fizioterapia și crenoterapia sînt indicate de obicei ca tratament de consolidare; rareori, în formele prelungite se indică roentgenterapia.

2. *Tratamentul chirurgical* nu constituie un tratament de rutină al sciaticii prin hernie de disc; el este rezervat numai unor forme clinice particulare — sciatica paralizantă (în acest caz intervenția chirurgicală, pentru a fi eficace, trebuie realizată de urgență), sciatica prelungită și sciatica hiperalgică — care nu răspund la un tratament medical corect și perseverent.

REUMATISMUL ABARTICULAR

În afara manifestărilor articulare ale reumatismului inflamator sau degenerativ, în practica zilnică se întâlnesc adesea bolnavi cu suferințe determinate de procese patologice abarticulare, în cursul cărora sînt afectate tendoane, teci sinoviale, burse, fascii, aponevroze. Cele mai frecvente și mai supărătoare, uneori invalidante, sînt tendinitele și bursitele umărului (cunoscute sub numele generic de periartrită scapulo-humerală); mai rar întâlnite sînt sindromul „umăr-mîna“, retractoria aponevrozei palmare (boala Dupuytren).

PERIARTRITA SCAPULO—HUMERALĂ

Este un sindrom clinic caracterizat prin dureri ale umărului și prin redoare, determinate de leziuni degenerative și inflamatorii ale tendoanelor și bursei din jurul articulației umărului.

Periartrita scapulo-humerală are ca substrat leziuni degenerative ale tendoanelor, în special ale supraspinosului și bicepsului, caracterizate prin necroze, care duc la rupturi parțiale — rareori totale — și prin calcifieri;

aceste procese de uzură sînt extrem de frecvente la individul ce depășește 40 de ani, dar sînt latente clinic; în prezența anumitor factori (traumatisme, microtraumatisme, expuneri la frig) se adaugă un proces inflamator, care realizează de obicei tabloul de umăr dureros simplu; uneori, îndeosebi în prezența unei bursite subacromiodeltoidiene (consecință a migrării unei calcifieri tendinoase în interiorul bursei respective), se poate realiza aspectul de umăr acut hiperalgic.

Uneori, poate fi afectată și capsula articulației gleno-humerale, a cărei inflamație evoluează către fibroză, realizînd aspectul clinic de umăr blocat.

În sfîrșit, prin ruperea unor tendoane, în special a celor 4 mușchi amintiți, care alcătuiesc „calota rotatorilor“, se produce umărul pseudoparalitic.

Etiopatogenie. În accelerarea leziunilor degenerative și în producerea inflamației, care contribuie la generarea tabloului clinic caracteristic, au fost incriminate: traumatismele, microtraumatismele (în anumite profesii), expunerile la frig și factorii nervoși.

În ceea ce privește rolul factorilor nervoși, se subliniază frecvența cu care apare periartrita scapulo-hume-

rală în afecțiuni ale sistemului nervos periferic (nevralgie cervico-brachială, zonă zoster), în afecțiuni ale sistemului nervos central (hemiplegie, boală Parkinson, traumatisme cerebrale, sindroame talamice), ca și în unele afecțiuni ale organelor intratoracice, pe cale reflexă (angină pectorală, infarct miocardic, tuberculoză pulmonară apicală, intervenții chirurgicale pe plămân, toracotomie, toracoplastii, decorticare).

Simptomatologie. Din punct de vedere clinic, se deosebesc patru tablouri, descrise magistral de către De Sèze: umărul dureros simplu, umărul dureros acut, umărul blocat și umărul pseudoparalitic.

Umărul dureros simplu este forma clinică cea mai frecventă; bolnavul acuză dureri moderate în umăr, mai ales cu ocazia unor mișcări (când se îmbracă, când se piaptână) sau când solicită membrul superior respectiv prin portul unor greutateți; durerile pot stînjiți bolnavul în timpul somnului, căci ele se intensifică, uneori, în anumite poziții.

Mișcările umărului nu sînt limitate; rareori există o ușoară impotență funcțională.

La examenul obiectiv, punînd pe bolnav să efectueze mișcări de abducție, rotație internă și externă, se constată că aceste mișcări sînt posibile, chiar dacă ele sînt efectuate cu oarecare reținere, datorită durerilor. Practic, se cere bolnavului să efectueze o abducție a brațului și, cu antebrațul flectat în unghi drept, să ducă mîna la ceafă și la spate.

Uneori, mișcarea de abducție se face inițial cu ușurință, însă cînd se ajunge la un unghi de 45°, bolnavul se oprește din cauza durerii, susținînd membrul superior, mișcarea poate fi continuată — este „semnul resortului”, care traduce existența unei leziuni a tendonului supraspinosului, care, producînd o proeminență, întîmpină dificultăți

în trecerea prin defileul interacromio-tuberozitar.

La palpare, se deosebesc mai multe puncte dureroase, în funcție de formațiunea anatomică predominant lezată. Astfel, la bolnavii care au un semn al resortului în timpul abducției găsim și un punct subacromial (zona antero-externă) foarte sensibil, la inserția supraspinosului pe marea tuberozitate humerală.

La alți bolnavi se observă o zonă dureroasă pe fața anterioară a umărului, corespunzătoare tendonului bicepsului; durerea se intensifică prin rotația externă forțată a mîinii, brațul atîrnînd pe lîngă corp; în aceste leziuni ale tendonului bicepsului este limitată nu numai rotația externă, ci și abducția.

Evoluția umărului dureros simplu este favorabilă, vindecarea producîndu-se în cîteva săptămîni sau cel mult în cîteva luni — fie spontan, fie în urma tratamentului. Uneori, însă, durerea se poate agrava, umărul dureros simplu devenind umăr dureros acut, hiperalgic.

Umărul dureros acut (periartrita scapulo-humerală acută) începe uneori în mod brutal, cu o durere atroce și impotență totală a membrului superior; alteori, această formă clinică este continuarea evoluției unui umăr dureros simplu. Substratul său anatomopatologic este constituit fie de o tendinită acută, în jurul unei calcifieri tendinoase, fie de o bursită acută subacromiodeltoidiană.

Durerile sînt violente, insuportabile, ele se accentuează în timpul nopții, împiedicînd bolnavul să doarmă, sau cu ocazia oricărei tentative de mobilizare a umărului. Uneori, durerea iradiază către ceafă sau către fosa supraclaviculară și mai des pe marginea radială a membrului superior, către mîna.

La examenul obiectiv se constată o creștere a temperaturii locale la ni-

velul umărului, uneori o ușoară tumefacție, sub forma unei bombări pe fața antero-externă a umărului (consecință a revărsatului abundent al bursei subacromiodeltoidiene).

Orice mișcare activă este practic imposibilă, datorită durerii și contracției musculare; se constată o oarecare mobilitate pasivă, dar de foarte mică amplitudine, astfel încât articulația scapulo-humerală pare blocată.

Mișcarea cea mai dureroasă și în același timp cea mai limitată este abducția, care nu depășește adesea $30-40^\circ$ (chiar în acest caz, realizarea acestui unghi se face mai ales prin bascularea omoplatului, decât prin mobilizarea propriu-zisă a articulației scapulo-humerale). După câteva săptămâni durerile diminuează treptat în intensitate, pînă ce dispar complet. Subliniem caracterul recidivant al umărului dureros acut.

Umărul blocat constituie o suferință frecvent întâlnită, care începe sub formă de dureri moderate ale umărului, cu exacerbări nocturne (se poate diagnostica în acest prim stadiu un umăr dureros simplu), dar a cărei evoluție, de obicei lentă, se face către o limitare progresivă a mișcărilor; cu timpul dispare complet, dar morbiditatea articulației scapulo-humerale este complet — sau aproape complet — abolită, realizîndu-se aspectul de umăr blocat; bolnavul are dificultăți mari în efectuarea unor mișcări obișnuite (îmbrăcatul, pieptănatul etc.), ca și în exercitarea unor profesii manuale.

În acest tip particular de periartrită scapulo-humerală, substratul anatomic îl reprezintă leziunile inflamatorii ale capsulei gleno-humerale, cu evoluție către fibroză (capsulită retractilă).

La examenul obiectiv se constată că toate mișcările articulației humerale sînt mult reduse, atît cele active, cît și cele pasive; nu este vorba, deci, de o limitare a mișcărilor prin durere, ci prin leziuni ale capsulei,

care limitează în special abducția și rotația externă.

Evoluția este îndelungată; în lipsa unui tratament adecvat, blocajul umărului poate persista cîteva luni; cu timpul însă, uneori după 6 luni, alteori după 1 an, umărul începe să se libereze și majoritatea bolnavilor își recuperează în întregime mobilitatea.

Umărul pseudoparalitic, rezultat din ruptura întinsă, spontană sau traumatică, a tendoanelor mușchilor rotatori, se traduce clinic printr-o impotență a brațului: ridicarea activă la verticală a brațului este imposibilă, în contrast cu păstrarea mișcărilor pasive. Această impotență funcțională persistă și după ce durerea, intensă inițial (mai ales în caz de traumatism), a diminuat spontan sau în urma tratamentului analgetic și antiinflamator; nu este deci vorba de o limitare dureroasă a mișcărilor, ci de o gravă compromitere a mobilității active, datorită rupturii calotei rotatorilor.

Examenul radiologic. Diagnosticul periartritei scapulo-humerale este un diagnostic clinic, examenul radiologic neavînd un aport esențial din acest punct de vedere; nu este, însă, mai puțin adevărat că examenul radiografic trebuie efectuat oricărui bolnav cu periartrită scapulo-humerală, pentru a exclude alte boli.

În periartrita scapulo-humerală, examenul radiografic pune în evidență calcifieri periarticulare la $10-50\%$ din bolnavi; mai frecvent întâlnită este calcifierea tendonului supraspinosului, ce se observă imediat deasupra mării tuberozități humerale.

Tratamentul periartritei scapulo-humerale are ca obiectiv calmarea durerii, combaterea inflamației și a tendinței la fibroză și ameliorarea mobilității articulare.

În umărul dureros simplu se pune articulația în repaus, se administrează Aspirină ($2-3$ g/zi), se fac infiltrații cu acetat de hidrocortizon (25 mg la

3—4 zile) în punctele dureroase; se efectuează radioterapie antiinflamatorie (5—6 ședințe a 50 r).

În umărul dureros acut se recomandă repaus absolut al articulației (brațul este susținut într-o eșarfă); se administrează Fenilbutazonă (600—800 mg/zi) sau Indometacin (75—100 mg/zi); deseori este necesară corticoterapia pe cale generală, în doze medii (Prednison, 30—40 mg/zi).

Atît în umărul dureros simplu, cît și, mai ales, în umărul dureros acut, mobilizarea (activă și pasivă) va fi prudentă, treptată.

În umărul blocat, în faza inițială (de inflamație activă, însoțită de dureri) este utilă corticoterapia generală. În fazele tardive orice tratament medicamentos este inutil.

Tratamentul esențial este kineziterapia sau balneokineziterapia; razele infraroșii, ultrascurtele pot fi utile.

Tratamentul umărului pseudoparalitic este chirurgical: sutura tendonului rupt.

SINDROMUL „UMĂR-MÎNĂ“

Cunoscut și sub denumirea de algodistrofie simpatică a membrului superior, sindromul „umăr-mînă“ se caracterizează prin dureri la nivelul umărului și mîinii, însoțite de tulburări vasomotorii și trofice.

În etiologia sindromului „umăr-mînă“ se deosebesc patru mari cauze: afecțiunile coronariene (infarctul miocardic, angina pectorală), artroza cervicală, traumatismele (traumatisme ale mîinii sau umărului, însoțite de fracturi, luxații, entorse sau numai de leziuni minime) și afecțiunile nervoase (hemiplegia, zona zoster, boala Parkinson). Algodistrofia membrului superior poate fi provocată de administrarea unor tuberculostatice (Hidrazidă, Etionamidă) sau a Fenobarbitalului; în aceste cazuri, algodistrofia

poate fi bilaterală. În toate aceste situații se realizează o tulburare neurovegetativă importantă, afectînd în special simpaticul.

Simptomatologie. Din punct de vedere clinic, sindromul „umăr-mînă“ evoluează în trei stadii, cu o durată de 3—6 luni fiecare și caracterizate prin simptome și semne fizice distincte.

În *stadiul I* sînt prezente dureri violente ale membrului superior afectat, cu intensitate maximă la nivelul umărului, care prezintă redoare marcată și la nivelul mîinii, unde sînt prezente și modificări obiective: edeme ale degetelor cu aspect roz al pielii, turgescența venelor regiunii dorsale a mîinii, creșterea temperaturii locale, hipersudorație, redoare care afectează toate degetele și toate articulațiile.

Degetele se prezintă ușor flectate și orice mișcare a lor este imposibilă; uneori, redoarea afectează și articulația pumnului. Simptomele generale lipsesc.

În acest stadiu, examenul radiologic arată integritatea suprafețelor articulare și osteoporoză difuză bipolară (atît a capului humeral, cît și a oaselor carpului).

În *stadiul II* durerea regresează, dar redoarea persistă; la nivelul mîinii se remarcă o diminuare a edemelor, însă sînt evidente tulburări trofice, uneori marcate; atrofie musculară, mai ales a eminentei tenară și hipotenară, unghii fragile.

În *stadiul III* (stadiul sechelar) mai este prezentă o redoare discretă a umerilor și mîinii, iar ca tulburări trofice se constată relativ frecvent o sclerodactilie și — mai rar — o îndurație a aponevrozei palmare.

Tratamentul sindromului „umăr-mînă“ constă în primul rînd în kineziterapie, prin care se realizează o reducere funcțională perseverentă.

În cadrul tratamentului medicamentos, un rol important au analgeticele și antiinflamatoarele (Aspirină, 3—4 g/zi), (Prednison 30—40 mg/zi),

tranchilizantele (Diazepam 10—15 mg/zi) și infiltrațiile cu procaină sau xilină ale ganglionului stelat.

Programul de reabilitare trebuie continuat până la o recuperare completă a mobilității umărului și mîinii.

EPICONDILITA

Epicondilita apare ca urmare a unor traumatisme și, mai ales, a unor microtraumatisme sau a surmenajului articular la nivelul cotului; astfel, sînt binecunoscute unele epicondilitice apar la jucătorii de tenis (autorii de limbă engleză folosesc termenul de „*tennis elbow*”). Uneori, epicondilita este asociată unei cervicartroze.

Simptomatologie. Simptomul principal este durerea vie pe partea externă a cotului; durerea iriază pe fața externă a antebrațului și se intensifică prin mișcările de extensie și de supinație ale antebrațului; de obicei, mobilitatea cotului nu este afectată.

La examenul obiectiv presiunea pe epicondil determină o durere puternică.

Tratamentul epicondiliticei constă din repaus al cotului și infiltrații locale cu acetat de hidrocortizon (10—15 mg) și xilină (4—5 ml din soluția 1%). Rareori este necesar un tratament oral cu Fenilbutazonă (600 mg/zi).

RETRACTIA APONEVROZEI PALMARE (BOALA DUPUYTREN)

Această boală, descrisă de Dupuytren (1831), constă într-o scleroză retractilă a aponevrozei palmare superficiale; ea poate fi considerată ca o afecțiune a țesutului conjunctiv — fie regională, fie mai întinsă —, putînd coexista cu leziuni analoge ale aponevrozei plantare (boala Ledderhose) sau ale corpilor cavernoși (boala La Peyronie).

Etiologia bolii este necunoscută. Boala Dupuytren este întîlnită în a

doua jumătate a vieții, cu o predominanță netă a sexului masculin (9/10 din cazuri); rareori au fost observate mai multe cazuri în aceeași familie. Au fost incriminați factorii traumatici, metabolici sau nervoși, aceștia din urmă determinînd tulburări vasomotorii similare celor din sindromul „umăr-mîină”, urmate de proliferarea fibrelor de collagen.

Simptomatologie. Din punct de vedere clinic se remarcă debutul insidios și evoluția lentă indoloră. Bolnavul constată apariția unor noduli rotunzi sau ovoidali în regiunea palmară, de-a lungul tendonului flexorului degetului 4; acești noduli sînt de obicei nedure-roși. Nodulii se alungesc și progresiv se instalează o limitare a extensiei degetelor și, cu timpul, o flexie forțată, ireductibilă, a primei și a celei de-a doua falange, întinsă prin coarda aponevrotică ce proemină. Cel mai frecvent atinse sînt degetele 4 și 5, dar pot fi afectate — rareori — și degetele 3 și 1, indexul rămîinînd indemn. Aponevroza retractată aderă și de tegumentele supraiacente, ce nu mai pot fi mobilizate.

Deși deformarea, datorită retracției, este pronunțată, totuși fixarea în flexie și păstrarea mobilității policelui permit prehensiunea și menținerea unei capacități funcționale satisfăcătoare, pentru mulți bolnavi.

Boala, cu debut unilateral, devine deseori bilaterală.

Tratamentul medical constă în *infiltrații locale* de acetat de hidrocortizon în amestec cu xilină; aceste infiltrații — relativ greu de suportat, fiind dureroase — sînt utile numai în stadiul inițial al bolii, cînd sînt prezenți nodulii inflamatori.

În fazele tardive, singurul tratament eficient este cel *chirurgical*, care constă în aponevrotomie simplă și, mai ales, în aponevrectomie (resecția aponevrozei sclerozate, retractile).

LUPUSUL ERMENATOS SISTEMIC

ALTE BOLI DE COLAGEN

Tipul eritematos sistemic este o boala a caracterelor autoimune, care se manifesta prin aparitia unor leziuni cutanate, articulare, renale, pulmonare, cardiace, hematologice, si care este asociata cu un nivel ridicat al anticorpilor anti-nucleari.

Boala este mai frecventa la femeile decat la barbati. Termenul de boala a sistemului eritematos sistemic este folosit in literatura medicala pentru a descrie o boala autoimuna care se manifesta prin aparitia unor leziuni cutanate, articulare, renale, pulmonare, cardiace, hematologice, si care este asociata cu un nivel ridicat al anticorpilor anti-nucleari. Boala este mai frecventa la femeile decat la barbati.

Prevalenta bolii este de aproximativ 1% la nivel mondial. In Romania, prevalenta bolii este de aproximativ 0,5% la nivel national. Boala este mai frecventa la femeile decat la barbati. Termenul de boala a sistemului eritematos sistemic este folosit in literatura medicala pentru a descrie o boala autoimuna care se manifesta prin aparitia unor leziuni cutanate, articulare, renale, pulmonare, cardiace, hematologice, si care este asociata cu un nivel ridicat al anticorpilor anti-nucleari.

Boala este mai frecventa la femeile decat la barbati. Termenul de boala a sistemului eritematos sistemic este folosit in literatura medicala pentru a descrie o boala autoimuna care se manifesta prin aparitia unor leziuni cutanate, articulare, renale, pulmonare, cardiace, hematologice, si care este asociata cu un nivel ridicat al anticorpilor anti-nucleari.

Boala este mai frecventa la femeile decat la barbati. Termenul de boala a sistemului eritematos sistemic este folosit in literatura medicala pentru a descrie o boala autoimuna care se manifesta prin aparitia unor leziuni cutanate, articulare, renale, pulmonare, cardiace, hematologice, si care este asociata cu un nivel ridicat al anticorpilor anti-nucleari.

Boala este mai frecventa la femeile decat la barbati. Termenul de boala a sistemului eritematos sistemic este folosit in literatura medicala pentru a descrie o boala autoimuna care se manifesta prin aparitia unor leziuni cutanate, articulare, renale, pulmonare, cardiace, hematologice, si care este asociata cu un nivel ridicat al anticorpilor anti-nucleari. Boala este mai frecventa la femeile decat la barbati.

Boala este mai frecventa la femeile decat la barbati. Termenul de boala a sistemului eritematos sistemic este folosit in literatura medicala pentru a descrie o boala autoimuna care se manifesta prin aparitia unor leziuni cutanate, articulare, renale, pulmonare, cardiace, hematologice, si care este asociata cu un nivel ridicat al anticorpilor anti-nucleari. Boala este mai frecventa la femeile decat la barbati.

LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

Lupusul eritematos sistemic este o boală a colagenului caracterizată prin febră, dureri articulare, erupții cutanate, nefropatie și revărsate seroase, cu etiologie necunoscută, și care este produsă printr-un mecanism imunologic.

Este cea mai frecventă dintre colagenoze. Terminologia bolii a suferit modificări în special în ultimul timp. Noțiunea de lupus eritematos diseminat este inexactă, deoarece numai la 10% din cazuri boala viscerală este precedată de o leziune cutanată izolată — lupusul discoid. La majoritatea bolnavilor (90%) sînt interesate de la începutul maladiei mai multe țesuturi sau organe.

Frecvența bolii egalează pe cea a limfoamelor maligne. Incidența ei variază între 7 și 14 cazuri la 100 000 de locuitori: prevalența este în jur de 48—50 la 100 000 de locuitori. Curba morbidității a prezentat o ascensiune în anii 1951 și 1959, prin îmbunătățirea mijloacelor de diagnostic; după o perioadă de stabilizare a cifrelor din cursul anilor 1960—1969, se manifestă din nou creșterea acesteia.

Lupusul eritematos produs de unele medicamente prezintă o curbă perma-

nent ascendentă prin extinderea utilizării unor droguri ca hidralazina și procainamida. Boala este de 6—10 ori mai frecventă la femei decît la bărbați. Există o oarecare agregare familială a bolii.

Etiopatogenie. Studiile făcute în familiile pacienților cu boală lupică au arătat că rudele prezintă tulburări imunologice caracterizate prin apariția hipergammaglobulinemiei, seroreacțiilor fals-pozitive pentru lupus, a factorilor antinucleari, factorului reumatoid. Totalitatea acestor anomalii constituie „terenul lupic” sau „diateza lupică”. În același timp reprezintă argumente pentru existența factorului genetic în producerea bolii.

Ipoteza că boala lupică este o afecțiune cu mecanism imun (autoimun) se bazează tocmai pe existența acestor anomalii ale proteinelor serice, în special pe existența factorilor antinucleari. În concordanță cu teoria selecției clonale și a clonelor interzise se postulează că liniile celulare ale sistemului imun, care în mod fiziologic au fost inhibate în timpul dezvoltării ontogenetice, devin active, proliferază și inițiază reacții autoimune. Stimularea proliferării este determi-

nată de caracterele fizice, cantitatea și accesibilitatea autoantigenului. Acest autoantigen este acidul dezoxiribonucleic (ADN), așa cum au demonstrat studiile imuno-chimice ale leziunilor renale, precum și decelarea ADN în ser în perioadele de exacerbare a bolii.

Lipsește cunoștințele precise asupra factorilor ce inițiază producerea auto-anticorpilor.

Studiile clinice au asociat declanșării sau exacerbării bolii infecții virale, traumatisme, expunerea la raze ultraviolete, administrarea unor medicamente ca hidralazina, procainamida, sulfonamidele, metildopa etc. Se crede că acești factori, singuri sau în asociere, sînt capabili de a elibera ADN și nucleoproteinele. Ca urmare, sistemul imun — el însuși modificat funcțional — va produce anticorpii complementari.

Unirea antigenului (ADN) cu anticorpii corespunzători va duce la formarea complexelor imune, care prin depunere în membranele bazale ale capilarelor și activarea complementului, vor induce o reacție inflamatorie. Polinuclearele neutrofile vor fi atrase la locul depozitării complexelor imune prin activarea fracțiunilor 5, 6 și 7 ale complementului. Aceste polimorfonucleare eliberează enzime lizozomale care produc necroze tisulare. Leziunile necrotice pun în circulație noi cantități de ADN, ceea ce face ca reacția imunologică să se autoîntrețină.

Acest model patogenetic propus pentru a explica boala reprezintă tipul III de mecanism patogenetic imun (după Coombs) — leziuni produse prin complexe antigen-anticorp sau boala complexelor imune.

Totodată, serul bolnavilor cu lupus eritematos conține anticorpi direcți împotriva antigenelor localizate pe suprafața elementelor figurate ale sîngelui. Acești anticorpi sînt citotoxici,

ducînd la liza imunologică a celulelor pe care se fixează (mecanism citotoxic sau tip II Coombs).

Mecanismul prin care unele medicamente induc boala lupică este de asemenea obiectul unor ipoteze:

1. mecanism imunologic — în prezența unui sistem imun hiperreactiv față de auto- și heteroantigene;

2. mecanism toxic asupra celulelor cu eliberare consecutivă de ADN.

În general este necesar un tratament de lungă durată cu doze mari: pentru a induce boala, hidralazina trebuie administrată în doze de 500 mg/zi timp de 18 luni, iar procainamida implică un tratament cu o durată de peste 2 luni.

Două modele experimentale au ajutat considerabil cercetările în domeniul etiopatogeniei lupusului eritematos sistemic. Este vorba de boala șoarecilor din sușa New Zeland Black, caracterizată din punct de vedere clinic prin anemie hemolitică și nefropatie și apariția, în epoca târzie a bolii, a neoplaziilor de sistem limfatic. Leziunile anatomopatologice constau în degenerescență fibrinoasă, iar modificările imunologice constau în apariția factorilor antinucleari (FAN) și celulelor lupice descrise de Hargraves (celule LE). Boala survine cu frecvență crescută pe măsura înaintării în vîrstă a animalelor.

Încrucișarea exemplarelor din această sușă cu șoareci din specia New Zeland White a făcut posibilă transmiterea afecțiunii și la hibridii rezultați. Acest fapt face plauzibilă ipoteza transmiterii genetice a bolii. Ulterior s-a descoperit în leziunea renală existența incluziunilor cu morfologie similară virusurilor. Cercetările consecutive apariției acestei noi ipoteze de lucru au relevat existența virusurilor de tip „C” (oncogenice), care par să se transmită vertical, de la părinți la descendenți.

Astfel a devenit foarte dificil de făcut distincția între transmiterea genetică a bolii și rolul virusului în patogenia bolii.

Un al doilea model este reprezentat de boala ce apare la câini, caracterizată prin existența FAN, celulelor LE și a anemiei hemolitice, boală ce a putut fi transmisă prin ultrafiltrate celulare ce par a conține un virus.

Anatomie patologică. Leziunea caracteristică a maladiei este degenerescența fibrinoidă. Fibrinoidul este o substanță amorfă ce se colorează omogen eozinofil cu hematoxilină-eozină și PAS. În constituția sa chimică intră: acizi nucleici, mucopolizaharide acide, imunoglobuline, complement, fibrină. În jurul zonelor de fibrinoid are loc o proliferare abundentă a fibrelor de collagen. Uneori se observă celule dispuse „în palisadă”, în special histiocite și celule epitelioid.

Corpii hematoxilinici sînt formațiuni rotunde sau ovalare cu dimensiunile unui nucleu, colorate violaceu, cu margini bine definite, ce provin din necroze celulare, reprezentînd resturi nucleare. Sînt considerate echivalentul *in vivo* al celulei lupice.

Leziunile anatomopatologice se întîlnesc în piele și seroase, precum și în parenchime: inimă, rinichi, encefal, splină.

Leziunile tegumentare constau în hiperkeratoză, atrofie epidermică, degenerescența stratului bazal și necroza fibrinoidă a vaselor dermice. Cu imunofluorescență se constată depuneri de imunoglobuline la joncțiunea dermo-epidermică. Leziunile parenchimelor au la bază alterările fibrinoide ale peretilor vasculari.

Există însă și leziuni care nu sînt rezultatul modificărilor vasculare. Astfel, endocardita lupică este o endocardită verucoasă, caracterizată prin vegetații situate pe ambele fețe ale valvelor, cu respectarea liniei de închidere. Vegetațiile conțin fibrinoid și

reacție celulară consecutivă. Miocardul poate prezenta, pe lângă leziunile țesutului conjunctiv, leziuni necrotice și degenerescența fibrelor miocardice. Pericardul se îngroașă, cele două foite se sudează, realizînd compartimente în care se poate găsi exsudat. Microscopic, sînt prezenți nodulii fibrinoizi.

Plămînul prezintă îngroșarea septurilor alveolare, infiltrate cu mononucleare.

Ficatul este puțin interesat, uneori existînd zone de necroză centrolobulară.

Rinichii mari, netezi, se decapsulează ușor. Se observă îngroșarea membranei bazale, a capilarelor glomerulare, cu aspectul de ansă de fir metalic. Se descriu 3 tipuri de leziuni renale:

— *glomerulita focală*, caracterizată de prinderea unor porțiuni ale *flocus*-ului glomerular. Microscopic, se constată proliferați endocapilare, sinechii floculo-capsulare, depozite în membrana bazală, lumenele capilare ocupate de trombi;

— *glomerulita membranoasă*, caracterizată prin îngroșarea uniformă a membranei bazale a capilarelor glomerulare;

— *glomerulonefrita difuză proliferativă*, în care toți glomerulii sînt interesați: pe lângă îngroșarea membranei bazale există hiper celularitate epitelială și necroze glomerulare focale. Leziunile tubulare și interstițiale survin tîrziu în evoluția bolii.

Studiul de imunofluorescență arată depuneri de imunoglobuline, în special IgG, și complement de-a lungul membranei bazale a capilarelor, a tubilor și, ocazional, în nucleii celulelor epiteliale. Locul inițial de depunere este mezangiul. Cel mai des, aspectul imunofluorescent este de tip granular, aspect considerat a fi realizat prin precipitarea complexelor imune circulante.

Splina apare mărită de volum. Leziunea relativ specifică este fibroza concentrică în jurul arteriolelor corpusculilor malpighieni, aspect descris ca leziune în „bulb de ceapă“.

Deseori există și interesarea sistemului nervos central, ale cărui leziuni sînt legate de vasculită. Sînt notate frecvent microinfarcte; mai puțin frecvent se întîlnesc hemoragii.

Simptomatologie. Datorită interesării multisistemice, manifestările clinice ale bolii îmbracă un larg spectru de simptome și semne. Ele pot coexista de la debutul bolii sau tabloul clinic inițial sărac se completează în cursul evoluției. *Debutul bolii se înregistrează cu maximă frecvență la femeile în vîrstă de 20—30 de ani.* Aspectul la debut este de boală acută, febrilă. Acest debut tipic este întîlnit la mai puțin de o treime din cazuri. Debutul insidios, cu astenie fizică, pierdere ponderală prin scăderea apetitului, anemie și manifestări cutanate sau articulare, pare mai frecvent întîlnit astăzi.

Tabloul complet al bolii este constituit din intricarea unor simptome și semne generate de leziunile cutaneo-mucoase, musculo-scheletice și viscerale.

Aspectul clinic specific al manifestărilor cutanate constă dintr-un eritem simetric, ce cuprinde etajul mijlociu al feței—nas, pomeții obrazilor—, care este descris ca eritem „în fluture“. Marginile eritemului nu sînt nete. Cu timpul tegumentele interesate încep să se descuameze: în urma descuamării, tegumentele rămîn atrofice. Eritemul se poate extinde pe frunte, urechi, membre și trunchi, în special pe locurile expuse la soare. În peste 20% din cazuri acest aspect lipsește, fapt desemnat ca „*lupus sine lupo*“. Manifestările cutanate mai puțin specifice sînt leziunile de fotosensibilitate ale zonelor descoperite, leziunile de tip purpuric sau urticariene. Pot exista și modificări pigmentare. Sindro-

mul Raynaud și livedo reticular sînt vizibile în 30% din cazuri.

Deseori se constată existența alopeciei „în lumină“. Părul apare uscat, lipsit de luciu, casant; părul frontal se rupe la mică distanță de la emergență și nu se mai poate pieptăna. Leziunile mucoaselor constau în peteșii, ulceratii. Aparatul locomotor este interesat în toate componentele sale: oase, articulații, mușchi.

Suferința clinică cea mai frecventă este cea articulară, reumatismul articular lupic întîlnindu-se la 80—90% din cazuri. Clinic, această leziune poate să se prezinte sub forma artralgiilor, care pot fi similare celor de la începutul poliartritei evolutive. Cel mai des afectate, în ordinea descrescîndă a frecvenței, sînt articulațiile interfalangiene proximale, pumnii, genunchii, coatele, umerii, șoldurile. Durerile se însoțesc uneori de roșeață și tumefiere articulară, cu exsudate sinoviale. Lichidul sinovial este bogat în proteine — de aici viscozitatea crescută. Celularitatea lichidului articular este crescută moderat (5 000 de leucocite/mm³, față de 2 000 — 3 000 leucocite/mm³, cît este normal), din care neutrofilele reprezintă numai 10%. Cheagul de mucină, realizat prin acidifiere cu acid acetic, este omogen. Aceste ultime două caractere ale lichidului sînt elemente prețioase de diagnostic diferențial cu artrita reumatoidă, unde celularitatea ajunge la 30 000/mm³, cu predominanța neutrofilelor (60—70%) și cheag sărac de mucină.

În jurul articulațiilor, în special pe fețele de extensie, în 5—10% din cazuri apar noduli subcutanați, cu dimensiunea pînă la 2 cm, foarte dureroși, care dispar repede.

Odată cu articulațiile sînt interesați și mușchii scheletici, miopatia lupică fiind uneori extrem de severă. Durerile maselor musculare și scăderea evidentă a forței musculare sînt

deseori similare manifestărilor din polimiozită.

Leziunile osoase, evidențiate în special radiologic, constau în necroze aseptice. Capul femural este interesat cel mai adesea, mai rar fiind interesați genunchii. Semnul clinic este limitarea mișcărilor în articulația bolnavă.

Dintre atingerile viscerale, cele renale sînt importante, căci pot atrage atenția asupra diagnosticului; în același timp determină prognosticul în cele mai multe cazuri.

Se apreciază că atingerea renală este prezentă într-un moment din evoluția bolii la 37—80% din pacienți. Albuminuria, prezentă în 30—70% din cazuri, variază valoric de la 1—2 la 10—12 g/zi (sindrom nefrotic). Albuminuria traduce existența leziunii renale, deși albuminuria febrilă poate fi constatată ocazional. Sindromul nefrotic din lupus ocupă al doilea loc ca frecvență între cauzele extrarenale de sindrom nefrotic, după cel asociat diabetului, și constituie 13% din totalul sindroamelor nefrotice. Modificarea sedimentului urinar constă în prezența simultană a hematuriei, leucocituriei și cilindriuriei; cilindrii pot fi hialini, granuloși, hematici.

S-a încercat o corelare a aspectului morfologic cu expresia clinico-biologică a leziunii glomerulare.

Glomerulita parcellară se traduce prin încărcarea sedimentului și discretă albuminurie. Glomerulita membranoasă (8—17% din cazuri) prezintă sindrom nefrotic, hematurie, hipertensiune arterială.

Proteinuria de tip glomerular, uneori sindromul nefrotic, hipertensiunea arterială și insuficiența renală precoce survin în glomerulonefrita lupică difuză (cca 30% din cazuri).

Prinderea cardiacă, evidentă clinic, se produce în 50% din cazuri. Endocardita lupică, mai rară în epoca corticoterapiei, are rareori expresie clinică,

deoarece nu interferează cu funcția aparatului valvular. Un suflu sistolic de tonalitate joasă, de intensitate redusă se aude la vîrf în 75% din cazuri. Interpretarea lui este dificilă, avînd în vedere coexistența cu anemie, febra și tahicardia. În 4—5% din cazuri se poate auzi un suflu diastolic, considerat de obicei expresia unei leziuni preexistente.

Uneori, există tabloul clinic al insuficienței cardiace produse fie prin miocardită, fie, mai ales, prin hipertensiunea arterială de origine renală. Pericardita este mai frecventă decît este diagnosticată clinic și se traduce prin dureri toracice, frecături, rareori revărsate, excepțional tamponadă. Modificările electrocardiogramei sînt nespecifice, putînd eventual ajuta diagnosticul pericarditei. Vasele frecvent prinse sînt venele, sediul tromboflebitelor, care pot fi semn de debut. Arterele mari sînt rar interesate.

Manifestările din partea sistemului nervos sînt foarte variate, deoarece sînt dependente de localizarea leziunii vasculare. Sînt semnalate crize convulsive, hemipareze, paralizii de nervi cranieni. De asemenea, modificările psihice sînt importante: stări confuzive, halucinații, psihoze.

Determinările pleuropulmonare devin evidente prin prezența unei pleurizii în 30—40% din cazuri.

Examenul radiologic evidențiază uneori și opacități în parenchim; stabilirea exactă a substratului — atelectazie sau infecții supraadăugate — este extrem de dificilă. Explorarea funcțională relevă existența tulburărilor de difuziune.

Simptomatologia digestivă este nespecifică și constă în anorexie, greață, vărsături și dureri abdominale. Se notează existența unei hepatomegalii, de obicei congestive, în 30% din cazuri. Funcțiile hepatice, cercetate cu mijloacele uzuale ale laboratorului clinic, sînt normale. De notat că „hepa-

tita lupoidă" nu face parte din tabloul bolii, fiind o formă de hepatită cronică agresivă.

Examenul clinic mai poate releva limfadenopatie (50% din cazuri) și splenomegalie (20% din cazuri). Lupusul eritematos diseminat se asociază deseori cu sindrom Sjögren și tiroidită Hashimoto.

Simptomatologia lupusului medicamentos. Se apreciază că febra, manifestările cutanate, articulare și pleurale sînt mai frecvente decît în boala spontană. Se înregistrează însă mai rar leucopenie, anemie și hipergammaglobulinemie. Nefropatia este excepțională.

Evoluția este în marea majoritate a cazurilor benignă: boala dispare la un interval de timp variabil după întreruperea drogului cauzal.

Examene de laborator. Un grad moderat de anemie este comun; tipul hemolitic autoimun este prezent în 10% din cazuri, frecvența testului Coombs pozitiv cu ser antiglobulinic și anticomplement fiind sensibil mai mare (de 2,5 ori) decît în anemie. Leucopenia este un semn important de boală. Este de reținut, deoarece în prezența unei boli febrile cu alură severă poate constitui un prețios semn diagnostic, cu atît mai mult, cu cît infecțiile microbiene — cu excepția febrei tifoide — se însoțesc cu leucocitoză. Trombocitopenia, cu caracter imun, stă la baza manifestărilor purpurice.

Modificările proteinelor serice, așa cum se constată prin electroforeză, privesc atît albuminele, care sînt scăzute, cît și γ globulinele, fracțiunile α_2 și γ înregistrînd creșteri absolute. Aceste modificări sînt mai evidente în prezența sindromului nefrotic. Studii mai amănunțite pun în evidență existența crioglobulinelor, aparținînd diverselor clase de imunoglobuline; imunoelectroforetic au aspect policlinal.

Timpul de protrombină poate fi prelungit, prin existența anticorpilor circulanți.

Creșterea creatininei și a ureei reflectă gradul de alterare a funcției renale.

Alte date de laborator au fost menționate odată cu aspectele clinice ale bolii.

Modificări imunologice. Descrierea, în 1948, de către Hargraves a celulei lupice (celule LE) a adus un important indiciu diagnostic în această boală cu manifestări atît de polimorfe.

Celula lupică, fenomen ce apare *in vitro* (poate fi totuși observată în exsudatele din cavitatea pleurală sau pericardică), este întîlnită în 70—80% din cazuri, în funcție de metoda folosită. Celula LE este un fagocit, descris ca neutrofil, care conține în citoplasmă o incluziune mare, amorfă care se colorează omogen liliachiu cu hematoxilină. Nucleul celulei fagocitare este împins la periferia acesteia. Pentru realizarea fenomenului lupic *in vitro* este necesar ca leucocitele pacientului să fie supuse unor microtraumatisme, de regulă mecanice, care să ducă la alterarea integrității membranei celulare.

Studierea fenomenului lupic a dus la constatarea că la baza producerii lui stă existența în serul bolnavilor a unui anticorp dirijat împotriva nucleoproteinelor; ulterior s-a descoperit existența unei constelații de anticorpi ce au primit denumirea generică de factori antinucleari (FAN). Din punctul de vedere al caracterelor lor, acești anticorpi pot face parte din orice clasă de imunoglobuline, cel mai frecvent aparținînd imunoglobulinelor G (IgG).

Dacă metodele morfologice evidențiază celule lupice în numai 80% din cazuri, studiarea FAN prin mijloace imunofluorescente descoperă existența lor în aproape totalitatea cazurilor.

Lipsa celulelor lupice nu infirmă diagnosticul: absența FAN îl face improbabil. Celula lupică nu este patognomonică pentru boala lupică: se întâlnește în număr mic și în alte colagenoze, în hepatita lupoidă, chiar la persoane sănătoase.

În constelația de anticorpi ce caracterizează boala se mai găsesc anticorpii anticitoplasmatici (antimitocondriali, antiribozomiali), anticorpi dirijați împotriva factorilor coagulării, colagenului, elementelor figurate ale sângelui.

De menționat că foarte frecvent serurile bolnavilor cu lupus dau reacții serologice fals pozitive pentru sifilis.

Complementul seric este scăzut: în mod caracteristic este redusă concentrația componentei C_4 ; C_3 scade în special în formele cu sindrom nefrotic. Urmărirea dinamică a titrului complementului seric este utilă pentru aprecierea evolutivității bolii.

Factorul reumatoid se poate găsi la unul din patru pacienți cu lupus.

Diagnosticul de lupus eritematos disseminat trebuie bănuț în fața oricărui bolnav — în special femeie tânără — care prezintă febră, erupție cutanată, artralгии, nefropatie. Pentru confirmarea diagnosticului, celulele LE, scăderea complementului seric, prezența FAN sînt semne suficiente.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu: reumatismul articular acut (atingerea renală care nu are intensitatea din boala lupică, titrul ASLO crescut, creșterea fibrinogenului sînt elemente de diferențiere); artrita reumatoidă (vîrsta debutului spre 40 de ani, prinderea simetrică, prinderea articulației temporo-mandibulare, semnele radiologice înlesnesc diagnosticul, chiar și în formele cu celule lupice prezente); dermatomiozita și sclerodermia ridică dificile probleme de diagnostic diferențial, uneori fiind chiar imposibil de precizat cu exactitate afecțiunea;

aceste cazuri sînt înglobate sub termenul de „boală mixtă de colagen“, care exprimă limitele diagnosticului într-un anume moment al evoluției. Boala trebuie deosebită de alte afecțiuni ce produc sindrom nefrotic, de endocardita bacteriană, limfoame, anemiile hemolitice, purpura trombopenică idiopatică, purpura trombocitopenică, tuberculoză, accidentele vasculare cerebrale, epilepsie.

Complicații. Cele mai severe complicații sînt cele infecțioase. Bolnavii au o slabă rezistență la germenii microbieni, atît prin deficitul imunologic care stă la baza afecțiunii, cît și prin deficitul imunologic indus de terapie. Tuberculoza pulmonară este comună. De aceea trebuie făcute controalele periodice prin radiografieri, în ideea de a decela cît mai precoce boala.

Infecțiile microbiene cu germeni obișnuiți evoluează cu simptome reduse, datorită corticoterapiei care influențează febra și reduce fenomenele inflamatorii locale. În plus, localizările bizare, neașteptate, fac ca infecția să nu poată fi energic și eficient tratată.

Astăzi sînt tot mai numeroase cazurile de boală în care complicațiile sînt rezultatul unei corticoterapii prea energice. Unele dintre aceste complicații sînt greu de deosebit de manifestările intrinsece bolii, cum ar fi miozita cortizonică similară miopatiei lupice sau modificările osoase.

Tratament. Măsurile generale constau din: repaus la pat în cursul perioadelor de activitate ale bolii; evitarea expunerilor la soare sau raze ultraviolete; evitarea traumatismelor chirurgicale; nu se vor administra produse biologice, decît în cazuri de maximă necesitate (seruri, transfuzii de sînge integral sau derivați ai lui); medicația bolilor asociate trebuie urmărită, pentru a nu exacerba boala; este de ase-

menea contraindicată sarcina. Tratatamentul leziunilor cutanate beneficiază, pe lângă tratamentul general, de terapia topică cu creme avînd în compoziția lor derivați cortizonici (preparatul Fluocinolon). Ecranarea față de lumina solară se poate face cu loțiunea:

Rp:

Acid paraaminobenzoic	ăă
Polietilen-glicol	10 g
Alcool 70°	ad 100 ml

Terapia generală utilizează 4 clase de droguri:

1. Antiinflamatorii uzuale: Acid acetilsalicilic, Indometacin, Fenilbutazonă; sînt indicate în special în formele cu febră și prinderi articulare.

2. Antimalarice de sinteză (Clorochin, Hidroxiclorochin, sînt indicate în formele cu leziuni cutanate. Doza uzuală este de 0,4 — 0,6 g/zi. Aceste medicamente, administrate timp îndelungat, produc modificări retiniene și corneene ce pot fi ireversibile. Este de preferat Hidroxiclorochinul, care dă mai rar astfel de accidente.

3. Corticoizii (Prednisonul) sînt utilizați în formele febrile cu prinderi viscerale, în formele articulare ce nu

cedează la salicilați și, în special, pentru terapia determinărilor renale. Doza de atac variază între 0,5 și 2 mg/kilocorp/zi. Nu există o codificare a schemei terapeutice. Tratatamentul fiind cronic, trebuie tatonate dozele minime eficiente, pentru a reduce la maximum riscurile efectelor secundare.

4. Imunosupresia este realizată cu variate droguri, printre care mai folosite sînt: Ciclofosfamida, în doză zilnică de 0,1—0,2 g, sau Azatioprina, în doză de 0,10—0,15 g/zi, sînt indicate în special în nefropatia lupică ce nu cedează la corticoterapie.

Asocierea corticoizi-citostatice conduce la diminuarea dozelor zilnice.

Tratatamentul necesită observație medicală zilnică și control de laborator.

Prognosticul, astăzi este mult îmbunătățit. Șansele de supraviețuire la 10 ani sînt de 70%.

Prinderea renală, în special glomerulonefrita proliferativă, conduce la deces în 38% din cazuri; în 18% din cazuri decesul survine consecutiv leziunilor sistemului nervos central; afectarea cardiacă reprezintă a treia cauză majoră de deces.

POLIARTERITA NODOASĂ

Poliarterita nodoasă (PAN) afectează arterele medii și mici (cu diametrul sub 1,5 mm) și, uneori, venele adiacente.

Clinic, manifestările sînt variabile, în funcție de organele și țesuturile ale căror vase sînt interesate.

Etiopatogenie. Cauza PAN este necunoscută.

La unele animale (varietăți de șoareci din Noua Zeelandă, șobolani și pisici) apar spontan arterite necrotice. La om s-au descris cazuri de PAN asociate cu macroglobulinemie și crio-globulinemie la bolnavi cu moștenirea translocăției cromozomilor 4 și 5. La alți bolnavi și la rudele lor s-a descris existența în ser a unui factor citotoxic. Aceste fapte sugerează transmiterea genetică a bolii. Totuși, la majoritatea bolnavilor cu PAN nu s-au găsit elemente predispozante familiale sau rasiale.

Arterite necrotice cu leziuni asemănătoare PAN au fost produse experimental la iepuri (prin sensibilizarea la proteinele din serul de cal și bou) și la șobolani (prin injecții repetate intrapulmonare cu streptococ β -hemolitic, prin administrarea de estrogeni și prin hipertensiune arterială experi-

mentală). În alte modele experimentale au fost provocate arterite prin administrarea de substanțe carcinogene. În antecedentele recente ale bolnavilor cu PAN au putut fi semnalate *boli infecțioase diverse* la 40% din cazuri (faringoamigdalite, gripă, pneumonie, infecții cu streptococ β -hemolitic, hepatită postvaccinală), *reații alergice* la diverse droguri și seruri terapeutice la 40—60% din cazuri (sulfamide, peniciline, ioduri, tiouracil, diuretice tiazidice, hidantoină, metamfetamină, dietilamida acidului d-lisergic, barbiturice), *hipertensiune arterială* la 10% din cazuri. De asemenea, în sîngele bolnavilor de PAN au fost puse în evidență AgHB, titrurile ASLO și ale antihialuronidazei crescute, incriminîndu-se virusul hepatitei și streptococul β -hemolitic ca eventuali agenți etiologici.

Din aceste observații experimentale și clinice rezultă că în producerea bolii sînt implicate cel puțin două categorii de agenți etiologici: infecția virală sau bacteriană și diferitele droguri. Hipertensiunea arterială este considerată mai degrabă ca o consecință sau un element de asocieră în cadrul PAN.

Mecanismul prin care agenții etiologici produc modificările patologice în PAN poate fi codificat ca o *reacție de hipersensibilitate de tip III* (asemnarea leziunilor histologice cu modificările din sindromul Arthus experimental; prezența, demonstrabilă prin imunofluorescență, la nivelul leziunilor tisulare a imunoglobulinelor G și M, a complementului, fibrinei și a antigenului Australia; debutul arteritei experimentale induse prin proteine coincide cu momentul formării complexelor antigen-anticorp circulante), și, *poate, de tip II* (prezența în serul unor bolnavi a unei imunoglobuline G cu proprietăți citotoxice, activă împotriva leucocitelor și celulelor renale umane din culturi).

Procesul inflamator odată declanșat se autoîntreține datorită componentelor subcelulari eliberați și, poate, datorită lipsei, la unii indivizi predispuși, a mecanismelor necesare limitării inflamației.

Anatomie patologică. Din punct de vedere histologic boala se încadrează în grupul angeitelor necrotice. Termenul de angeită necrotică definește un grup de sindroame cu simptomatologie variabilă, produsă prin leziuni vasculare (arteriale, venoase și capilare) care constau în necroză fibrinoidă și infiltrate celulare diverse și care afectează toate straturile vaselor. Leziunile de angeită necrotică se întâlnesc în următoarele boli: bolile de collagen (PAN, artrita reumatoidă, sclerodermie, LED, poli- și dermatomiozită, reumatismul poliarticular acut); angeitele prin hipersensibilizare (prin medicamente, boala serului, purpura Henoch-Schönlein, crioglobulinemia mixtă prin complexe IgG — IgM, sindromul Goodpasture); arteritele granulomatoase (arteritele cu celule gigante și granulomatoza Wegener); papuloza malignă (boala Degas); uremia; arteritele situate la periferia leziunilor bacteriene necrotice sau supurative.

În PAN apar trei tipuri de leziuni:

1. Leziuni de vascularită necrotică.
2. Leziuni de glomerulonefrită focală sau difuză.

3. Noduli granulomatoși extravasculari în diferite organe și pe seroase.

1. *Leziunile de vascularită* sînt mai frecvente la nivelul bifurcației arterelor de calibru mediu, la originea arterelor mici, la nivelul *vasa vasorum* și în venele adiacente arterelor afectate. Leziunile sînt segmentare, putînd fi afectate numai porțiuni sau întreaga circumferință a vasului. Ele încep la nivelul mediei (în porțiunea internă a ei pentru arteriolele fără *vasa vasorum* și în porțiunea ei externă pentru arterele cu *vasa vasorum*) și cuprind apoi intima și adventicea (poliarterită nodoasă — Ferrari, 1903). Leziunile cunosc patru stadii evolutive:

Stadiul I degenerativ: degenerare hialină, edem și exsudat fibrinos. Manifestările clinice pot lipsi în acest stadiu.

Stadiul II inflamator: necroză fibrinoidă și infiltrat inflamator, cu polinucleare neutrofile, eozinofile, limfocite, plasmocite. Acest stadiu se complică cu tromboze, infarcte și hemoragii. Semnele de debut al bolii pot corespunde acestor modificări histologice.

Stadiul III de granulație: proliferare fibroblastică dinspre adventice, reducerea numărului polinuclearelor neutrofile și creșterea numărului eozinofilelor, limfocitelor și plasmocitelor, proliferarea intimei. În această etapă se poate produce recanalizarea trombilor.

Stadiul IV cicatriceal, în care țesutul de granulație este înlocuit de țesut fibros.

Aceste modificări microscopice duc la:

— obliterarea totală sau parțială a vasului, cu infarcte secundare, viscerele sau musculare;

— formarea de anevrisme microscopice secundare necrozei mediei arterelor ale căror *vasa vasorum* au fost afectate; aceste anevrisme se complică cu hemoragii;

— apariția unor nodozități vizibile sau palpabile de-a lungul arterelor de calibru mediu (periarterită nodoasă — Küssmaul și Maier, 1866). Nodozitățile se produc prin inflamație, fibroză periarterială și anevrisme.

Pe același segment vascular se pot întâlni leziuni în diferite stadii evolutive. Rezultă un tablou clinic polimorf, cu evoluție subacută sau cronică. În general semnele locale și generale ale bolii variază în funcție de topografia leziunilor vasculare descrise. În ordinea frecvenței sînt afectate: rinichiul și testiculul (80—90%), inima (60%), ficatul (45%), tubul digestiv (35%), plămînul, pancreasul (25%), mușchii periferici (25%) și creierul (4%). Leziunile de vascularită din PAN trebuie diferențiate de celelalte varietăți de angeite necrotice:

— arterita din reumatismul poliarticular acut se deosebește de cea din PAN prin afectarea predominantă a arterelor mici, absența neutrofilelor, a trombozei, întinderea mică a necrozei fibrinoide, prezența nodulilor Aschoff;

— arteritele prin hipersensibilizare (Zeek, 1952) afectează arterele mici, arteriolele, capilarele și venulele, leziunea incipientă fiind în regiunea subendotelială. Infiltratul celular este polimorf, dar predomină eozinofilele. Leziunile au aceeași vîrstă la nivelul tuturor vaselor afectate;

— arteritele cu celule gigante sînt panarterite, dar leziunile incipiente și cele mai intense se găsesc în medie (necroză fibrinoidă și infiltrat granulomatos cu limfocite și celule mari multinucleate);

— granulomatoza Wegener (1936) se caracterizează prin leziuni granulomatoase și necroză la nivelul tractului

respirator, leziuni focale de angeită necrotică, fără infiltrat eozinofilic la nivelul arterelor și venelor, și glomerulită (trombi de fibrină, necroză focală, reacție granulomatoasă).

2. *Glomerulita* din PAN nu are caractere particulare: microtrombi capilari, necroză fibrinoidă focală, infiltrat cu neutrofile și proliferare capsulară.

3. *Granuloamele extravasculare* sînt constituite din eozinofile și fibre colagene degenerate, înconjurate de histiocite, macrofage, limfocite, plasmocite, neutrofile, eozinofile. Prezența acestor granuloame în diferitele viscere definește o formă clinică de PAN denumită de Churg și Strauss angeită alergică granulomatoasă. În această formă arterele și venele pulmonare sînt constant afectate (poliarterită cu manifestări primitiv pulmonare — Rose și Spencer, 1957), pe cînd în PAN clasică sînt afectate numai arterele bronșice.

Simptomatologie. PAN este diagnosticată numai la 1/5 din cazuri în cursul vieții datorită polimorfismului clinic, distribuției segmentare a leziunilor (ceea ce îngreuiază depistarea lor prin biopsie) și lipsei unor modificări umorale caracteristice. De aceea aprecierea frecvenței acestei boli este greu de făcut. PAN afectează mai frecvent bărbații decît femeile (de 2—3 ori) și — deși apare la orice vîrstă — este mai frecventă între 30 și 50 de ani.

Debutul este acut insidios cu:

— *febră* (70—100% din bolnavi), mare sau mică, continuă sau intermitentă, asociată cu transpirație, frisonete, tahicardie neconcordantă cu febra, astenie, anorexie, pierdere în greutate, mialgii artralgie; prin diferite combinații ale acestor acuze boala poate mima gripa, febra tifoidă, bruceloza, reumatismul poliarticular acut, trichinoza, miozita;

— sub forma urgențelor abdominale (colecistită și apendicită acută, peritonită);

— manifestări cutanate;

— manifestări viscerale diverse (polinevrită, glomerulonefrită, hipertensiune arterială, astm bronșic sau infiltrate pulmonare, angor sau infarct cardiac).

Evoluția bolii este acută, subacută sau cronică, de-a lungul unei perioade de timp variabile, de luni sau chiar ani, iar simptomatologia dată de diferitele organe afectate se intrică.

Manifestările renale apar la 80% din bolnavi, fie precoce, fie tardiv în istoria naturală a PAN.

Glomerulonefrita focală sau difuză se manifestă cu proteinurie cu debit variabil (1—2 g sau sindrom nefrotic), hematurie micro- sau macroscopică, cilindri celulari și hialini, leucociturie (sediment urinar „telescopat”), insuficiență renală.

Poliarterita renală duce la ruptura arterei renale cu hematom perirenal, ruptura unor anevrisme intrarenale sau chiar la ruptura spontană a rinichiului, infarcte renale, sindrom nefrotic prin tromboza venei renale, fistule arterio-venoase intrarenale secundare puncției-biopsii renale, disfuncție tubulară selectivă, cu pierdere urinară de electroliți și deficit de concentrație rezistent la vasopresină.

Cele două forme de afectare renală (glomerulonefrita și arterita renală) apar separat sau împreună. Ambele se complică cu hipertensiune arterială progresivă, frecvent cu evoluție de tip malign. Moartea se produce prin uremie și/sau insuficiență cardiacă.

Afectarea vaselor vezicii urinare dă cistită hemoragică.

Leziunile testiculare sînt frecvente (80—90% din PAN pe material necropsic), dar numai 18% din bolnavi au manifestări clinice (infarct testicular).

Afectarea ovariană este frecventă, dar de obicei asimptomatică.

Afectarea cardiacă poate fi demonstrată la 30—60% din bolnavi. Miocardul este afectat prin poliarterita coronarelor și/sau printr-o miocardită granulomatoasă focală.

Poliarterita coronariană are o frecvență egală cu poliarterita renală (60%) și se manifestă cu: angor, infarct miocardic, tulburări de ritm. Modificările ECG sînt mai frecvente decît simptomele. Cardiopatia ischemică și hipertensiunea arterială duc la insuficiență ventriculară stîngă; leziunile arteriale pulmonare la insuficiență cardiacă dreaptă.

Miocardita granulomatoasă produce tulburări de conducere și insuficiență cardiacă congestivă.

Pericardita acută uscată este mai frecventă decît pericardita exsudativă cu lichid hemoragic. Ultima se complică cu tamponadă cardiacă.

Se descrie o endocardită vegetantă aseptică care se poate complica cu endocardită bacteriană.

Manifestările abdominale sînt frecvente (la 50% din cazuri). Ele constau în: durere localizată sau difuză de intensitate variabilă, anorexie, grețuri, vărsături, diaree, semne de peritonită, hemoragie digestivă, ocluzie intestinală, pancreatită acută.

Leziunile secundare poliarteritei tubului digestiv constau în: ulceratii ale mucoasei (stomatită, enterită sau colită ulceroasă), perforatii viscerale (colecist, apendice, intestin), infarct intestinal, ocluzia intestinului subțire. Arterita arterei mezenterice superioare determină malabsorbție și steatoree.

Hemoragiile se produc în interiorul tubului digestiv (manifestate prin melenă sau diaree sanguinolentă) sau în cavitatea abdominală (intra- și retroperitoneal, perihepatic, perisplenic). Ultimele se evidențiază clinic prin hematoame mari, moi, pulsatile

care trebuie deosebite de abcese, tumorile sau anevrismele intraabdominale.

Afectarea ficatului se traduce prin: hepatomegalie, cu sau fără icter sau ascită, infarcte hepatice, hepatită granulomatoasă. Afectarea cronică arterială și venoasă a ficatului conduce la modificări fibroase și la proliferarea canaliculelor biliare, pretînd la confuzia cu ciroza hepatică, atunci cînd se studiază fragmente biopsice izolate.

Manifestările pleuropulmonare apar la 25% din bolnavi. În forma clinică cu granuloame extravasculare ele pot preceda manifestările date de alte localizări. Leziunile microscopice sînt mai frecvente decît semnele clinice și radiologice. Tablourile clinice realizate sînt variabile — bronșită, hemoptizii, infarcte pulmonare, astm bronșic (13%) cu evoluție severă, pneumonii, infiltrate Löffler, hipertensiune arterială pulmonară, pleurezii cu exsudat hemoragic, pneumotorax — și se însoțesc de eozinofilie sanguină și tisulară.

Semnele radiologice sînt și ele variabile (opacități micronodulare, nodulare, de tip pneumonic, bacterian sau virotic, caverne) și se caracterizează prin marea lor instabilitate, spre deosebire de modificările radiologice din LED care persistă cîteva luni.

Afectarea *sistemului nervos* are o deosebită importanță diagnostică.

Nevrita periferică (50% din bolnavi) este secundară leziunilor din *vasa nervorum* (76% din PAN). Ea este mononeurală (jumătate din cazuri) sau polineurală; ambele forme sînt mai frecvente la nivelul extremităților inferioare. Manifestările ei clinice sînt: senzoriale (durere intensă) și motorii (degenerescență musculară) și au perioade de regresie.

Interesarea sistemului nervos central este secundară leziunilor de PAN

din arterele carotide, vertebrale, meningiene, cerebrale profunde. Ea este aparentă clinic ca: hemiplegie, mielită transversă, convulsii, sindrom cerebelos și extrapiramidal, hemoragie subarahnoidiană, meningită aseptică sau limfocitară, paralizii de nervi cranieni (facial).

Frecvența tulburărilor de vedere este variabilă (20—75%). Manifestările oculare sînt secundare afectării vaselor retiniene (hemoragii, exsudate, decolare de retină, tromboza arterei optice, edem papilar și atrofie optică) sau a vaselor cerebrale (oftalmoplegii, scotoame). În patogenia lor mai intervin hipertensiunea arterială și leziunile exsudative din țesutul mezenchimal ocular (edemul pleoapelor, al conjunctivei, al corneei, iridociclită).

Manifestările cutanate apar la 25% din bolnavi și cuprind:

- noduli cutanați sau subcutanați (17%, unici sau multipli, cu diametrul cuprins între 1—2 mm și 1 cm, dispuși liniar de-a lungul vaselor, pe față, gît, spate, membre, scrot și scalp; tegumentele supraiacente sînt normale, congestive sau ulcerate; adesea nodulii sînt pulsatili;

- erupții necaracteristice (urticarie, purpură, bule hemoragice, eritem multiform);

- crizele Raynaud, acrocianoza și gangrena periferică sînt rare, iar cînd apar, trebuie făcut diagnosticul diferențial cu trombangita obliterantă;

- *livedo racemosa* este un semn cutanat rar, dar caracteristic pentru PAN;

- edem generalizat sau localizat la față, trunchi sau extremități.

Semnele musculo-articulare precedă instalarea polinevritei în 50% din cazuri.

Artralgiile sînt mai frecvente decît artritele. Ele se datorează leziunilor vasculare din sinoviale. Prezența deformărilor articulare și a factorului reumatoid seric în titru mare pledează pentru di-

agnosticul de poliartrită reumatoidă, forma malignă, cu angeită necrotică.

Suferința osoasă se traduce prin osteoporoză, iar cea musculară prin dureri, astenie, atrofii, tulburări respiratorii.

Adenopatiile nu sînt caracteristice pentru PAN. O treime din bolnavi au *splenomegalie* moderată. Infarctul splenic și hematomul perisplenic sînt rare.

Modificările umorale. Bolnavii prezintă anemie moderată, uneori cu caracter hemolitic, leucocitoză ($20-40\,000/\text{mm}^3$) cu polinucleoză (80% din cazuri) și eozinofilie (20-30% din cazuri), creșterea numărului de trombocite. Se mai găsesc: V.S.H. crescută, hipergammaglobulinemie, crioglobulinemie, R.B.W. fals pozitivă, prezența anticoagulanților circulanți, complement seric normal sau crescut, factor reumatoid și anticorpi antinucleari de tip pătât în titruri mici, anticorpi dirijați împotriva unor constituenți celulari, prezența antigelului Australia.

Arteriografia poate evidenția în parenchimul organelor explorate *anevrisme* și *zone de necroză* (anevrismele congenitale și/sau degenerative sînt situate extraparenchimatous).

Diagnosticul se confirmă prin demonstrarea histologică a existenței leziunilor de arterită necrotică. Aceasta se poate face în 20-30% din cazuri prin biopsie musculo-cutanată „țintită” la nivelul leziunilor vizibile sau palpabile. În lipsa acestor leziuni decelabile clinic se fac cîteva biopsii din zone diferite musculo-cutanate sau se practică biopsia testiculară. Biopsiile hepatice și renale nu sînt indicate.

Diagnosticul diferențial se face la debutul PAN cu numeroase boli din patologia internă. Cînd simptomatologia cuprinde manifestări date de mai multe organe, raționamentul diagnostic se limitează de obicei la diferen-

țierea PAN de celelalte angeite necrotice și de bolile de collagen.

Celelalte boli de collagen au unele caractere anatomo-clinice (poliartrita reumatoidă, sclerodermia, dermatomiozita) și umorale (LED, poliartrita reumatoidă) distincte. Criteriile de diagnostic diferențial histologic cu celelalte forme de angeite necrotice au fost expuse în paragraful de anatomie patologică.

Arteritele produse prin hipersensibilizare la unele medicamente (sulfamide, antibiotice) se pot diferenția clinic prin absența nodulilor de-a lungul arterelor, frecvența mare a manifestărilor pulmonare și sărăcia acuzelor abdominale. Arteritele din crioglobulinemiile mixte (IgG-IgM) au complementul seric scăzut.

Arteritele cu celule gigante sînt mai ușor de diferențiat de PAN cînd sînt limitate la regiunea cefalică (arterita temporală sau boala Horton) și la nivelul arcului aortic și al ramurilor sale (boala Takayasu — „boala fără puls” sau sindromul arcului aortic). În forma diseminată lipsesc polinevrita, glomerulita și manifestările cutanate.

Forma de PAN cu leziuni granulomatoase și arterita pulmonară trebuie diferențiată de granulomatoza Wegener. În PAN lipsesc leziunile necrotice de la nivelul căilor aeriene superioare. La bolnavii cu granulomatoză Wegener nu se descriu crize de astm bronșic.

Papuloza Degas dă leziuni trombotice arteriale în piele, tubul digestiv și creier. Manifestările cutanate sînt însă caracteristice (papule cu periferia roșie și depresiune centrală sidefie).

Tratament și prognostic. PAN netratată are un prognostic grav, datorită afectării organelor vitale. Două treimi din mortalitate sînt atribuite leziunilor renale, care duc la hipertensiune arterială și uremie. La restul

bolnavilor moartea se produce prin complicații coronariene, gastrointestinale și cerebrale. Apariția precoce a hipertensiunii arteriale și a nefropatiei constituie un element de prognostic grav. La bolnavii netratați apar rar remisiuni spontane. După 5 ani procentul de supraviețuire este de 13%.

Corticoterapia poate suprima semnele de inflamație, face să dispară febra, mialgiile, artralgiile și manifestările cutanate, ameliorează funcția renală, scade V.S.H. și previne, dacă este administrată precoce, formarea unor noi leziuni. Remisiunile sînt mai

frecvente decît la bolnavii netratați, iar supraviețuirea peste 5 ani este de 48%. Doza inițială eficientă este mare: 60—100 mg/zi. Ea trebuie redusă gradat, pînă la doza minimă care asigură suprimarea semnelor de inflamație (febra) și acuzele subiective ale bolnavului. Durata terapiei este lungă (luni și ani).

Experiența cu alte medicamente [antimetaboliți (Azathioprină și Ciclophosphamidă), antimalarice de sinteză, D-Penicillamină, Heparină] nu a dat rezultatele obținute cu terapia cortizonică.

SCLERODERMIA

Sclerodermia, afecțiune predominant dermatologică, interesează internistul pentru că deseori există o prindere viscerală. Acest fapt a dus la răspîndirea termenului de scleroză sistemică, care descrie mai exact complexitatea tabloului morbid. Este o boală cu frecvență mică, ocupînd totuși al doilea loc printre colagenoze, care interesează adulții între a 4-a și a 6-a decadă de viață, fiind de 2—3 ori mai des întâlnită la femei. Cauzele bolii sînt necunoscute, dar se crede că există oarecare legătură cu profesia (minerii din minele aurifere, cei ce lucrează cu silicați).

Patogenie. Mecanismul de producere a bolii este de asemenea obscur. Există 3 tipuri de teorii asupra patogeniei:

1. Tulburare specifică a țesutului conjunctiv.

2. Autoimunitate sugerată de hiper gammaglobulinemie, prezența factorului reumatoid și a celulelor lupice.

3. Modificarea tonusului neurovegetativ (debutul bolii aparente după traumatisme vasculare sau ale nervilor periferici, prezența sindromului Raynaud).

Anatomie patologică. Boala este caracterizată prin modificarea țesutului conjunctiv. Leziunile nu au caracter patognomonic. Atît macroscopic, cît și microscopic se observă bogata dezvoltare a țesutului conjunctiv, cu predominanța fibrelor de collagen și reducerea celor elastice. De consemnat este și parcimonia leziunilor de tip inflamator.

Simptomatologie. Există o discrepanță certă între aspectul anatomo-patologic foarte șters și manifestările clinice. Acestea se pot grupa în: a) manifestări generale; b) manifestări cutanate; c) manifestări viscerale.

Simptomele generale de boală sînt astenia musculară și subfebrilitatea.

Leziunile tegumentare constituie manifestările cardinale ale bolii, de mare ajutor diagnostic. Pielea și țesutul adipos subcutanat pot fi interesate difuz sau circumscris.

Leziunea izolată — morfeea — este constituită dintr-o zonă ceva mai prominentă, limitată de un lizereu roșu-violaceu, cu indurare. Această leziune poate fi simetrică. Vindecarea implică atrofie cu modificări de colorație.

Agravarea constă în ulcerare sau calcifiere.

Cînd tegumentele sînt interesate în întregime, edemul lor este prima modificare, după care urmează indurarea, aderarea de profunzime, sclerozarea. Aceste modificări fac pielea inextensibilă și împiedică plierea ei. Dispare relieful musculaturii. Faciesul devine inexpressiv, căpătînd aspectul de „facies bizantin“.

În final, tegumentele devin lucioase, atrofice, cu modificări ale culorii, de obicei se produc hiperpigmentări rare sau vitiligo. Modificări specifice apar la nivelul pulpei degetelor, unde leziunile dobîndesc aspectul de „rosătură de șoarece“, urmare a modificărilor trofice.

Evoluția leziunilor tegumentare este centripetă, plecînd de la extremități și cuprinzînd succesiv fața, gîtul, toracele. Rareori cuprinde pielea capului. De menționat că foliculul pilos nu este interesat. Cu toată gravitatea leziunilor, nu se constată modificări de sensibilitate superficială. Sindromul Raynaud este o manifestare de debut foarte frecventă.

Dezvoltarea deosebită a țesutului conjunctiv în parenchime și musculatură stă la baza expresiei clinice a *suferințelor viscerale*.

Suferința aparatului locomotor se traduce prin artrita articulațiilor mari, cu caracter simetric, care trebuie deosebită de artrita din poliartrita evolutivă. Sînt de asemenea frecvente tenosinovitele, apozitiile calcare în capsula articulară, cu reducerea mobilității articulare. Mușchii suferă un proces de atrofie, cu dezorganizarea fibrelor musculare.

Dispneea și tusea predominant seacă (devine productivă prin supraadăugarea unei pneumonii de aspirație) sînt manifestările interesării aparatului respirator. Explicația constă în scăderea forței mușchilor respiratori (în special a diafragmului), cît

și în apariția unui bloc alveolo-capilar prin îngroșarea interstițiului dintre epiteliul alveolar și endoteliul capilar.

Cordul suferă prin interesare directă — creșterea cantității de țesut conjunctiv, cu dezorganizarea arhitecturii —, dar mai ales secundar apariției hipertensiunii în teritoriile pulmonar și sistemic. În planul clinic expresia acestor tulburări cuprinde: dispnee, durere de tip coronarian, aritmii, semne de insuficiență cardiacă; uneori poate exista și o pericardită cu revărsat, dar mai ales de tip fibrinos.

Modificările electrocardiografice sînt nespecifice și constau în devieri axiale, schimbarea morfologiei undei P, diverse tipuri de bloc, scăderea voltajului.

Prinderea tractului gastrointestinal reprezintă cea mai frecventă interesare viscerală.

La baza semnelor și simptomelor produse la nivelul tubului digestiv în această boală stă dezorganizarea tunicii musculare, cu răsunet direct asupra peristalticii, care este redusă.

Esofagul — a doua localizare ca frecvență după localizarea tegumentară — este interesat în special în jumătatea sa inferioară, unde există musculatură netedă. Radiologic, se constată absența undelor de contracție peristaltică, esofagul căpătînd aspect tubular. Contrar așteptărilor, disfagia apare rar, gravitația ajutînd progresia alimentelor. Ileusul paralic poate fi expresia alterărilor produse la nivelul duodenului, începînd cu cea de-a doua porțiune a sa (D₂).

Reducerea motilității intestinale favorizează dezvoltarea florei microbiene ce invadează segmentele obișnuit sterile ale tubului digestiv și produce sindrom de malabsorbție (5% din cazurile de sclerodermie).

Modificările renale constau în scleroza glomerulilor, cu inducerea unei insuficiențe renale progresive. Interesarea renală este cauza apariției hi-

pertensiunii arteriale, ce poate îmbrăca aspect malign.

O moderată anemie, cu patogeneză obscură, este deseori întâlnită în tabloul clinic.

Examenele de laborator nu sînt ajutătoare pentru diagnostic. Se înregistrează anomalii imunologice: a) factor reumatoid (50% din cazuri); b) crioglobuline; c) celule LE (5% din cazuri); hipergammaglobulinemie (50% din cazuri).

Radiografia tubului digestiv arată, pe lîngă peristaltica redusă, eventuale leziuni de esofagită peptică, precum și pseudodiverticuli cu gură largă pe tot întinsul colonului.

Examinarea scheletului poate releva: a) osteoporoză; b) resorbții osoase (falangele distale); c) calcifieri periarticulare.

Creatinuria înregistrează gradul lezării musculare.

Enzimele musculare (CPK, LDH etc.) sînt normale.

Forme clinice. În afară de aspectul clinic descris, care reprezintă sclerodermia generalizată, există forme localizate: în benzi — de obicei pe triecte vasculare sau nervoase; în plăci —, localizate numai la extremități.

Diagnosticul diferențial al leziunilor tegumentare se face cu mixedemul, scleredemul și cu cauze ce pot produce sindrom Raynaud: coastă cervicală, sindrom scalenic, ergotism.

Interesarea viscerală poate simula variate afecțiuni, astfel încît în diagnosticul diferențial trebuie eliminate boli ca: fibrozele pulmonare, sarco-

idoza, cardiomiopatiile, ateroscleroza coronariană, sindroamele de malabsorbție, obstrucția intestinală, nefrita cronică. De asemenea, boala trebuie delimitată de poliartrita reumatoidă, lupus, dermatomiozită, ceea ce implică mari dificultăți.

Evoluția bolii îmbracă unul din următoarele tipuri evolutive: acut, subacut, cronic.

Prognosticul este influențat de forma clinică (formele localizate sînt benigne, nu interesează organele vitale; boala este mai rapid evolutivă la bărbații peste 50 de ani).

Asocierea cu neoplazii influențează evident prognosticul.

Decesul se produce prin una din următoarele patru eventualități: a) cașexie; b) insuficiență cardiacă; c) insuficiență renală; d) suprainfecții (tegumentare, pulmonare).

Tratamentul bolii nu este specific, necunoscîndu-se nici cauza, nici mecanismele de producere. S-au încercat tratamente cu corticoizi, acid paraaminobenzoic, penicilamină, EDTA, dar nici una dintre aceste substanțe nu și-a dovedit eficiența.

Măsurile terapeutice se vor lua după tipul manifestărilor de boală: esofagita peptică va fi tratată cu antiacide; sindromul de malabsorbție este bine influențat de antibiotice cu spectru larg — Tetracilină (2 g/zi); durerile articulare sînt calmate de salicilați; fenomenul Raynaud este eficient combătut prin administrarea intraarterială a reserpinei (1 mg).

DERMATOMIOZITA

Este o boală caracterizată prin leziuni tegumentare și suferință musculară. Inclusă în grupul colagenozelor, ca frecvență relativă în cadrul acestui grup ocupă ultimul loc.

Prevalența dermatomiozitei este estimată la 5/100 000 de locuitori, iar incidența la 0,1—0,5/100 000. Boala apare mai frecvent în decadele a 4-a — a 6-a de vîrstă, dar există cazuri și la copii și la vîrstnici. Forma tipică interesează de două ori mai frecvent femeile decît bărbații.

Etiologia bolii nu este cunoscută.

Aspectul anatomopatologic a sugerat o boală infecțioasă; au fost incriminați în producerea ei: bacilul tuberculos, *Salmonella typhi*, diferiți viruși, fără însă a se putea dovedi rolul lor în determinarea bolii.

Debutul după tratamente cu peniciline și sulfamide a justificat ipoteza unei reacții de tip hipersensibilizare; argumentele aduse sînt neconcludente.

Asocierea ei cu sindromul Sjögren, cercetări de imunologie experimentală pe animale și *in vitro*, asocierea cu procese tumorale maligne acreditează tot mai ferm ipoteza unei boli autoimune; s-a observat că polimiozita poate fi asociată cu reacții de tip hi-

persensibilizare întîrziată la mușchi striat. Există dovezi experimentale de citotoxicitate a limfocitelor recoltate de la pacienți cu polimiozită față de culturile de mușchi fetal uman.

Anatomie patologică. Aspectul histopatologic al leziunilor musculare evidențiază: degenerarea fibrelor cu vacuolizări; necroze de fibre cu fagocitoza lor; regenerare demonstrată prin bazofilia citoplasmei și numărul mare de nucleoli; infiltrate inflamatorii perivascularare și interstițiale; fibroză. Alterarea poate cuprinde orice mușchi striat, inclusiv cel cardiac; musculatura netedă nu este interesată.

Din definiția bolii rezultă că afecțiunea interesează tegumentul și mușchii. Întrucît sînt cazuri mai numeroase în care există numai afectare musculară, în terminologia curentă s-a introdus termenul de polimiozită. El subliniază importanța pe care o are în tabloul clinic lezarea musculaturii somatice.

Debutul bolii poate fi acut sau insidios, de obicei cu astenia musculaturii segmentelor proximale ale membrilor. În rare cazuri boala poate cuprinde de la debut întreaga muscula-

tură scheletică. Apariția disfagiei și a dispneei este datorită rolului musculaturii striate în deglutiție și mecanica respiratorie. Pe lângă astenie musculară, pacienții mai pot prezenta dureri, senzația de tensiune în mușchi.

Evoluția bolii este de obicei lentă, cu invaliditate crescândă: prin interesarea gâtului este împiedicată ridicarea capului; astenia mușchilor membrilor duce la dependența pacientului față de anturaj, chiar pentru realizarea igienei personale. Examenul fizic evidențiază scăderea forței musculare, diminuarea reflexelor osteotendinoase pe măsura asteniei, iar în cazuri avansate, atrofii musculare.

Manifestările tegumentare nu sînt obligatorii — survin numai în 40% din cazuri. Cînd sînt prezente, cel mai des se întîlnește un eritem al feței, umerilor, brațelor. Ocazional leziunile apar primitiv pe părțile expuse la lumină. Eritemul poate apărea și pe proeminențele osoase: coate, genunchi, maleole, unde ulterior tegumentele devin atrofile. La copii, erupția cutanată are o culoare liliachie, cu infiltrate, localizată la pleoapele superioare. O treime din bolnavi au sindrom Raynaud la frig sau stres emoțional. Rareori există și prurit, care cu vremea devine chinuitor.

Ca semn general, este de reținut existența febrei, uneori numai la debut, sau o stare subfebrilă, în special în forma bolii ce apare la copii.

Examenul clinic mai poate evidenția coexistența unei alte boli de collagen, în special în dermatomiozită (cca 30% din cazuri). Dintre aparate, afectarea cardiacă ocupă primul loc, înregistrîndu-se aritmii severe și modificări electrocardiografice minore.

Forme clinice. Există 4 forme clinice de boală:

1. *Polimiozita adultului*, care survine la femei, cu debut insidios și se însoțește de artrită.

2. *Dermatomiozita tipică.*

3. *Dermatomiozita asociată unei boli maligne* (15—20% din cazuri), cu prevalență crescută la bărbați (de 4 ori mai frecventă). Neoplasmele pot avea orice localizare și orice aspect anatomopatologic.

4. *Dermatomiozita copilului*, care se însoțește de anorexie și contracturi musculare și este grevată de o mortalitate ridicată.

Diagnostic pozitiv. Pentru stabilirea diagnosticului sînt utile trei categorii de examene:

a) Examenul umoral, hematologic și serologic. Leucocitoza poate fi prezentă în cazurile acute. V.S.H. crescută și hipergammaglobulinemia se întîlnesc în 50% din cazuri. Creatinuria crește proporțional cu pierderea de țesut muscular. Necroza fibrelor musculare eliberează enzime specifice: creatinfosfokinaza, aldolaza; TGO și LDH sînt crescute. Unele cazuri pot prezenta factor reumatoid (10%) și celule lupice (5%).

b) Electromiografia înregistrează aspectul „miopatic” ce constă în: aspectul de fibrilație în repaus; potențiale de acțiune scurte, cu voltaj redus; aspect polifazic al potențialelor de acțiune a unităților motorii în activitatea voluntară. Cel mai semnificativ aspect este cel de repaus.

Electromiograma este utilă și pentru stabilirea locului de elecție pentru realizarea unei biopsii.

c) Examenul histopatologic: caracteristicile diagnostice au fost deja menționate mai sus.

Diagnosticul diferențial trebuie să excludă bolile de neuron motor central și periferic, distrofiile musculare (nu interesează mușchii gâtului, faringelui, laringelui), miastenia, trichinoza (febra mare, ciclică, eozinofilia sanguină și biopsia musculară tranșează diagnosticul). În cadrul diagnosticului diferențial importantă este delimitarea de alte colagenoze, ceea ce nu

este tocmai ușor în anume cazuri, în special în sclerodermie și artrita reumatoidă, care sînt dificil de exclus.

Evoluția bolii poate fi spre deteriorare progresivă și deces prin complicații pulmonare, cardiace sau renale; mai des boala se stabilizează la un anume nivel sau regresează spontan.

Tratamentul are două obiective: oprirea procesului activ și creșterea capacității funcționale. Cel dintîi se realizează cu administrarea de corticoizi: doza de atac de 60—80 mg/zi va fi menținută pînă la normalizarea enzimelor; ulterior, doza de întreținere, la care se ajunge printr-o scădere treptată pînă la 10—20 mg/zi, va fi menținută chiar 2—3 ani, pentru a împiedica recidivele. Al doilea obiectiv se atinge prin metode de fizioterapie blîndă: masaj, mișcări pasive, exerciții cu rezistență.

Prognosticul este grav în formele de boală ce apar la copil sau în cele ce

însotesc procese tumorale. În primele două forme clinice boala spontană are un curs relativ blînd, influențat favorabil de corticoterapie.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Beikert, A.** — Das Lupus erythematoses Fänomen und die antinukleären Faktoren, Gustav Fischer, Stuttgart, 1974.
- Denischi, A., Antonescu, D.** — Gonartroza, Editura medicală, București, 1977.
- Dimitriu, C. Gh. și colab.** — Bolile colagenului, Editura medicală, București, 1968.
- Hollander și colab.** — Arthritis, Lea and Febiger, Philadelphia, 1967.
- Nestor, R.** — Diagnosticul bolilor reumatismale, Editura medicală, București, 1972.
- Stoia, I., Stoicescu Marieta** — Ghid practic de reumatologie, Editura medicală, București, 1975.
- Șuteanu St. și colab.** — Clinica și tratamentul bolilor reumatice, Editura medicală, București, 1977.

INTOXICAȚII ACUTE

INTOXICAȚII ACUTE

INTOXICAȚII ACUTE

Intoxicațiile acute sînt stări morbide frecvent întîlnite în practica clinică, provocate de agresiuni chimice.

Din punct de vedere etiologic substanțele toxice solide, lichide sau gazoase, capabile să producă intoxicația acută, sînt foarte diferite ca proveniență și structură chimică.

Sub raportul anatomo-patologic, leziunile sînt variabile, în funcție de cantitatea și proprietățile chimice ale substanței toxice, de la simple leziuni biochimice sau ultramicroscopice, la leziuni microscopice și macroscopice, unele caracteristice, altele necaracteristice.

Fiziopatologia tulburărilor clinice generate de toxice, ca și tulburările clinice înseși, sînt de asemenea variabile de la un toxic la altul, dar cu o pregnantă notă comună tuturor substanțelor toxice. În sfîrșit, în ceea ce privește tratamentul intoxicațiilor acute, acesta este eminent patogenic și simptomatic, cu excepția cîtorva dintre acestea, care au ca tratament specific antidoturile.

Etiologie. Prin frecvența lor, intoxicațiile acute ocupă o pondere importantă în asistența medicală de urgență: în statistica Spitalului de urgență,

una din patru internări de urgență este reprezentată de intoxicații.

Elementele etiologice de bază cele mai caracteristice în intoxicațiile acute sînt: circumstanțele în care s-a produs intoxicația, vîrsta, sexul, preponderența în urgențele medicale și spectrul de substanțe toxice capabile să producă intoxicații acute.

Intoxicațiile acute pot fi accidentale sau voluntare. În cele mai multe cazuri, intoxicațiile acute sînt voluntare, producîndu-se în *circumstanțe etiologice* foarte diferite și în care stările conflictuale personale sînt întotdeauna prezente. De asemenea, majoritatea intoxicațiilor sînt purtătorii unei labilități psihice deosebite sau chiar al unor boli neuro-psihice care, în evoluția lor, se exteriorizează și prin tentativă de suicid.

Vîrsta și sexul sînt două elemente izbitor de caracteristice în etiologia intoxicațiilor acute. Într-adevăr, frecvența intoxicațiilor acute este mult mai mare la sexul feminin, decît la cel masculin, scăzînd progresiv odată cu înaintarea în vîrstă. Astfel, pe o statistică personală efectuată pe 1 243 de cazuri, 978 dintre

acestea au fost de sex feminin și numai 265 de sex masculin, ceea ce reprezintă o proporție de aproape 4 la 1. În ceea ce privește vârsta, pe aceeași statistică s-a constatat că 563 de cazuri au aparținut grupei de vîrstă 15—24 de ani, 277 de cazuri grupei 23—34 de ani, 184 de cazuri grupei 35—44 de ani, 122 de cazuri grupei 45—54 de ani, 63 de cazuri grupei 55—64 de ani și 25 de cazuri celei cuprinse între 65 și 74 de ani.

Această preponderență a frecvenței intoxicațiilor acute în decadele a doua și a treia de viață se corelează cu frecvența crescută a labilității și a afecțiunilor neuropsihice în aceste perioade.

Spectrul de substanțe toxice capabile să producă intoxicații acute, accidentale sau voluntare, este foarte larg. Astfel, dintr-o statistică efectuată de noi pe 2 647 de cazuri de intoxicații internate la Spitalul de urgență rezultă următoarea distribuție: medicamente (70,58%); ciuperci toxice (5,85%); acizi și baze tari (5,67%); alcool etilic (5,35%); compuși organofosforici (3,67%); insecticide și raticide (3,23%); gaze toxice (2,18%); derivați de petrol (1,20%); metale grele (0,32%); alte substanțe (1,96%). Din această statistică rezultă ponderea majoră a intoxicațiilor acute medicamentoase voluntare. La rîndul lor, medicamentele cele mai des incriminate în intoxicațiile acute sînt, în ordine descrescîndă: fenotiazinele, tranchilizantele și sedativele, barbituricele, hidrazida izonicotinică, spasmoliticele, chinina, aminele de trezire, analgeticele, antipireticele, stricnina, digitala, antiepilepticele și multe alte medicamente.

Patogenie și anatomie patologică.
Căile de pătrundere a toxicelor în organism — accidentală sau voluntară — sînt în ordinea importanței lor următoarele: digestivă, respiratorie, cutanată și ex-

cepțional de rar, parenterală, intramusculară sau intravenoasă. Majoritatea zdrobitoare a toxicelor solide sau lichide, indiferent de natura lor chimică, sînt ingerate; toate toxicele gazoase sînt inhalate și numai o mică parte din toxice, îndeosebi cele lichide, pătrund în organism transcutanat. Mecanismele patogenice prin care toxicele produc leziuni celulare și tisulare diferă mult de la un grup de substanțe la altul, în raport de structura chimică și gradul de toxicitate ale acestora.

Substanțele medicamentoase sînt în marea lor majoritate toxice, atunci cînd sînt ingerate, inhalate sau cînd pătrund în organism pe alte căi, în doze care depășesc cu mult pe cele terapeutice. Enumerarea mecanismelor patogenice și a leziunilor anatomopatologice provocate de toxicele medicamentoase nu-și găsește locul în acest capitol, acțiunea toxică a fiecărui medicament fiind prezentată în tratatele de farmacologie și farmacodinamie, care pot fi consultate la nevoie.

În ceea ce privește mecanismul patogen și leziunile produse de toxicele nemedicamentoase, acestea sînt de asemenea foarte variate de la o substanță toxică la alta.

Acizii corosivi tari, slabi și foarte slabi acționează direct asupra structurilor cu care vin în contact. *Acizii corosivi tari* (sulfuric, azotic etc.) produc necroză de coagulare urmată de distrugerea completă a țesuturilor cu care vin în contact (mucoase, piele etc.). *Acizii corosivi slabi* (acetic, boric, fluorhidric) produc leziuni corosive superficiale ale țesuturilor cu care vin în contact (piele, mucoase etc.). *Acizii corosivi foarte slabi* (formic, tartric etc.) produc numai iritații ale pielii și mucoaselor cu care vin în contact, caracterizate prin eritem și mai rar prin veziculații. Acidul boric și borații sînt substanțe toxice celulare care, inge-

rate în cantități mari, produc leziuni de gastroenterită acută, leziuni hepato-renale, edem cerebral și congestie în toate organele. Acidul salicilic și salicilații ingerați în doze toxice produc congestie și edem, eroziuni și hemoragii la nivelul mucoasei digestive și leziuni degenerative în rinichi, creier, plămâni și ficat. Acidul oxalic și oxalații, respectiv sărurile solubile, acționează ca substanțe corozive asupra mucoasei gastrointestinale și în același timp ca toxice generale, fixând calciul ionic din sânge și țesuturi sub formă de oxalați și provocând leziuni renale. Acidul cianhidric și derivații lui sînt toxice celulare care inhibă citocromoxidaza și alte sisteme enzimatic, blocînd respirația celulară. De aceea aceste toxice produc moartea foarte rapid, înainte de instalarea leziunilor anatomopatologice detectabile. Acidul fluorhidric și derivații acestuia sînt toxicele care, acționînd asupra celulelor, produc tulburări în metabolismul calciului și blochează unele sisteme enzimatic. Acidul fluorhidric are și acțiune corosivă directă asupra pielii, mucoaselor și în general asupra tuturor țesuturilor determinînd ulceratii necrotice penetrante. Fluorurile formează împreună cu calciul precipitații insolubile (scăzînd astfel concentrația plasmatică a calciului), producînd în același timp inflamația și necroza membranelor mucoase. Modificările sistemice rezultate din acțiunea toxică generală a acidului fluorhidric și a derivaților săi constau în hiperemie, edem și modificări degenerative în ficat și rinichi.

Bazele corosive tari (hidroxidul de sodiu și potasiu etc.) produc necroză de coagulare, urmată de distrugere completă a țesuturilor cu care vin în contact (ulceratii profunde, perforatii).

Bazele corosive slabe (hidroxidul de calciu și amoniu etc.) produc leziuni superficiale (ulceratii) ale țesuturilor cu care vin în contact.

Bazele corosive foarte slabe (carbonatul de sodiu și potasiu) produc numai iritații ale pielii și mucoaselor și mai rar leziuni veziculoase.

Alcoolii, fenolii, glicolii și unii derivați ai acestora alcătuiesc un grup de substanțe organice toxice binecunoscute.

Alcoolul etilic, ingerat în cantități mari, produce leziuni — de cele mai multe ori reversibile — ale sistemului nervos central (edem, hiperemie) și ale tractului gastrointestinal (edem, hiperemie, hemoragie).

Alcoolul metilic este un toxic celular, determinînd leziuni la nivelul sistemului nervos central (edem, hiperemie), ochiului (edem al petei galbene, modificări degenerative ale retinei, atrofia nervului optic, modificări degenerative ale epitelului cornean), rinichiului, ficatului, miocardului și plămînului (edem, congestie). Ajuns în celule, alcoolul metilic se transformă în acid formic și formaldehidă — compuși răspunzători de acțiunea toxică celulară și de acidoza metabolică, tulburare biologică principală în intoxicația cu acest alcool.

Alcoolii superiori (butilic, amilic, etc.) au o toxicitate mai mare decît alcoolul etilic și metilic.

Etilenglicolul după absorbție se transformă rapid în acid oxalic, provocînd o stare de acidoză. La rîndul lui, acidul oxalic se depune în tubii uriniferi sub formă de cristale birefringente, care produc necroza tubulară acută.

Propilenglicolul provoacă o hemoliză intravasculară, hemoglobinurie și, consecutiv acestora, necroza tubulară acută.

Fenolii sînt toxice care, precipitînd proteinele celulare, produc leziuni corosive ale mucoaselor, pielii, edem cerebral și modificări degenerative hepatice și renale.

Dinitrofenolul și dinitrocresolul acționează asupra unor sisteme enzimatic care catalizează reacțiile de sinteză a compușilor macroergici fosfatici. Ei

produc modificări degenerative la nivelul miocardului, ficatului și rinichiului, edem cerebral și pulmonar.

Metalele, metaloizii și compușii lor sînt de cele mai multe ori toxice celulare. *Mercurul metallic* ingerat nu este toxic, deoarece nu se absoarbe. Toxicitatea cea mai mare o au sărurile de mercur (biclorura, cianura și oxicianura de mercur), după care urmează compușii organici. Mercurul eliberat din combinațiile anorganice sau organice se combină cu grupările bisulfurice din moleculele unor enzime pe care le inactivează. Această reacție îi conferă mercurului caracterul de toxic celular universal. În intoxicațiile acute cu această substanță predomină leziunile tractului digestiv (inflamație, coagulare, coroziune) și ale rinichiului (degenerescență tubulară și glomerulară acută).

Cadmiul și sărurile de cadmiu sînt și ele toxice protoplasmatică, ionii de cadmiu inhibînd enzimele care au în structura lor grupări disulfurice libere.

Arsenul, respectiv compușii anorganici ai acestuia, sînt de asemenea substanțe toxice protoplasmatică, ele eliberînd ioni de acid arsenios, care, combinîndu-se cu grupările sulfhidrice libere din moleculele diferitelor proteine și îndeosebi din moleculele enzimelor, blochează metabolismul celular. Compușii anorganici ai arsenului produc printre altele leziuni severe de gastroenterită hemoragică, care evoluează cu pierdere de apă și electroliți, insuficiență circulatorie acută și moarte. Arsina (hidrogenul arsenian) este un toxic, care, spre deosebire de ceilalți compuși anorganici ai arsenului, produce metemoglobinemie și hemoliză intravasculară, ca și edem pulmonar acut.

Unele săruri de aluminiu, cupru, nichel, zinc și staniu produc atît leziuni iritative ale tubului digestiv (gastroenterită acută hemoragică), cît și leziuni renale și hepatice.

Plumbul, respectiv sărurile solubile ale acestuia (acetat, carbonat, cromat), determină în primul rînd iritația mucoasei tractului digestiv și în al doilea rînd leziuni degenerative ale tubilor renali și hemoliză acută. Plumbul este și el un toxic celular.

Fierul redus cu hidrogen (*ferrum reductum*) și sărurile de fier, ingerate în cantități mai mari, induc leziuni corosive la nivelul stomacului și intestinului subțire, edem pulmonar, ca și leziuni degenerative la nivelul ganglionilor limfatici, ficatului și rinichiului.

Taliul și o parte din sărurile acestuia (sulfatul, acetatul, carbonatul) sînt toxice protoplasmatică care produc modificări degenerative în toate tipurile de celule și îndeosebi la nivelul foliculilor piloși și al sistemului nervos central.

Fosforul galben, solubil în apă și în grăsimi, este foarte toxic. În contact cu mucoasa gastrointestinală, produce congestia și eroziunea acesteia, iar absorbit în celule determină tulburări ale metabolismului hidraților de carbon, grăsimilor și proteinelor, urmate de degenerescență și necroză celulară la nivelul ficatului, rinichiului și altor viscere.

Hidrogenul fosforat (fosfina) acționează îndeosebi asupra sistemului nervos central, iar în concentrații mari — asupra hematiilor, provocînd hemoliză.

Solvenții organici acționează prin mecanisme patogenice diferite de la o substanță la alta.

Acetona are atît o acțiune iritantă asupra mucoaselor, ca și o acțiune deprimantă asupra tuturor celulelor, inclusiv a neuronilor.

Tetraclorura de carbon este un toxic celular care provoacă leziuni degenerative la nivelul sistemului nervos central, ficatului, rinichiului, miocardului și vaselor. Este binecunoscută hepatita acută toxică provocată de această substanță.

Sulfura de carbon produce leziuni ale sistemului nervos central, periferic, precum și ale țesutului hematopoietic.

Bromura, clorura și iodura de metil sînt toxice celulare. După ce au pătruns în celule, ele sînt hidrolizate în alcool metilic și în acizii bromhidric, clorhidric și iodhidric — compuși răspunzători de leziunile hepatice, renale, nervoase, pulmonare etc.

Benzenul și omologii săi produc iritația pielii și a mucoaselor, deprimarea sistemului nervos central, leziuni miocardice și ale măduvei hematogene.

Substanțele așa-zise methemoglobinizante acționează în principal asupra hemoglobinei, transformînd-o în methemoglobină. În acest grup intră *anilina, nitrobenzenul, nitrații, clorații, fenacetina* și alte substanțe. Toxicele din acest grup mai produc, în afară de methemoglobinemie, leziuni renale, hepatice și hemoliză intravasculară. La rîndul ei, methemoglobina, cînd depășește proporția de 30%, determină atrofia hipoxiei, însoțită de leziuni ale sistemului nervos central.

Substanțele pesticide de importanță toxicologică deosebită sînt în principal compuși organofosforici, organoclorati și organomercuriali.

Toxicitatea *compușilor organofosforici* (parathionul etc.) rezultă din acțiunea lor blocantă asupra colinesterazelor. Ei formează cu colinesteraza complexe chimice stabile, legarea de enzimă fiind greu reversibilă. Enzima astfel blocată nu-și mai poate exercita funcția de hidrolizare a acetilcolinei. Ca atare, acetilcolina se va acumula în exces și va fi urmată de efecte parasimpatomimetice, excitoganglionare, de stimulare a musculaturii striate, ca și de efecte centrale.

Sub raport anatomopatologic, modificările cel mai frecvent întîlnite sînt edemul pulmonar, hiperemia și edemul meningoencefalic, hemoragiile punctiforme în substanța nervoasă, leziunile degenerative hepatice și renale, frag-

mentarea fibrelor miocardice și modificările caracteristice ale plăcii motorii.

Compușii organoclorati (hexaclorociclohexanul, DDT etc.) sînt toxice celulare care se descompun la nivelul celulelor în cloretan și clorbenzen, prin intermediul cărora acționează asupra structurilor cerebrale.

Compușii organo-mercuriali (oxietilmercurul etc.) au o deosebită afinitate pentru sistemul nervos central, la nivelul căruia produc edem cu modificări ale celulelor nervoase, în special în regiunile cortexului vizual și ale neocerebelului.

Gazele toxice și vapori iritanți (clorul, fosgenul, bromul, iodul, bioxidul de sulf, acidul clorhidric, hidrogenul sulfurat etc.) au ca element patogenic comun calea de pătrundere respiratorie, iar ca elemente anatomopatologice comune iritația și inflamația acută a pielii, mucoasei conjunctivale, bucale, a căilor aeriene, precum și a membranei alveolocapilare. Alterarea acesteia din urmă poate determina apariția edemului pulmonar acut toxic.

Oxidul de carbon are două acțiuni principale binecunoscute: blochează hemoglobina din globulul roșu, sub forma compusului carboxihemoglobină, și mioglobina din mușchi sub forma compusului carboximioglobină; inactivează o parte din enzimele celulare care conțin fier. Hipoxia care rezultă este răspunzătoare de leziunile hemoragice edematoase și necrotice pe care le găsim în toate organele: creier, ficat, rinichi, miocard etc.

Substanțele toxice din ciuperci sînt diferite, ca structură chimică, în raport cu specia de ciupercă.

Compușii cetonici și antrachinonici produc inflamația acută a mucoasei tubului digestiv.

Muscarina induce tulburări de tip colinergic, la care se adaugă tulburările nervoase centrale.

Bufetonina reproduce, oarecum, toxicitatea atropinei. Alte substanțe toxice din ciuperci produc leziuni hepatice și renale degenerative, precum și aglutinarea și hemoliza eritrocitelor.

Detergenții anionici produc iritații ale pielii și mucoaselor, pe când cei *cationici* determină tulburări în metabolismul celular, dacă au fost absorbiți în sânge.

Fiziopatologie și simptomatologie. Intoxicațiile acute produse prin ingestia, inhalarea sau contactul cu substanțe toxice pot genera o simptomatologie polimorfă, uneori caracteristică, însă de cele mai multe ori nespecifică și ne-caracteristică. Toxicele pot produce tulburări predominant respiratorii, cardio-vasculare, digestive, neuro-psihice, renovezicale, hematologice, precum și o serie de tulburări hidro-electrolitice și ale echilibrului acidobazic.

1. *Sindromul respirator.* Substanțele toxice produc tulburări ale procesului respirator prin modalități care diferă de la o grupă de compuși la alta. Agenții chimici inhalați pot induce iritația și inflamația mucoasei căilor aeriene, urmate de semne clinice subiective și obiective de laringotraheobronșită acută și de rinofaringită acută.

Amintim câteva dintre toxicele care produc leziuni ale căilor aeriene: clorul, fosgenul, aldehida formică, iodul, vaporii de acizi (formic, clorhidric, fluorhidric, hidrazoic, azotic, sulfuric), alcoolii superiori (amilic, izopropilic), hidrogenul arseniat, benzenul și nitrobenzenul, hidrogenul sulfurat, bromul, bioxidul de sulf, oxiclorigenul de fosfor, cadmiul, clornitrobenzenul, clorigenul de zinc, toluenul și trinitrotoluenul, triclorigenul de arsen și fosfor și trioxidul de arsen. O parte din agenții chimici inhalați acționează predominant asupra membranei alveolo-capilare, provocând alterări ale permeabilității acesteia, urmate de apariția, imediată

sau întârziată, a edemului pulmonar acut toxic. La rândul său, edemul pulmonar determină grave tulburări respiratorii (tulburări de hematoză), care pot duce la instalarea tabloului clinic al asfixiei. Amintim câteva dintre substanțele chimice care pot determina asemenea leziuni și edem pulmonar: amoniacul, vaporii de acizi, bromul, bromura de metil, bioxidul de sulf, clorigenul, fosgenul, hidrogenul seleniat și sulfurat, oxidul de cadmiu și de azot, talul și alți compuși.

Un număr de toxice pot produce insuficiența respiratorie acută, respectiv asfixia prin blocarea mușchilor respiratori. Mecanismul principal al paraliziei musculare constă în blocarea transmiterii influxului nervos de la terminațiile fibrelor motorii ale nervilor somatici la mușchi, la nivelul joncțiunii neuromusculare. Este vorba îndeosebi de compuși cumarinici, de nicotină și de compuși organofosforați.

Toxicele pot produce insuficiența respiratorie acută prin acțiunea lor deprimantă asupra centrilor respiratori din trunchiul cerebral, care reglează mișcările respiratorii și ventilația pulmonară. Dintre nenumăratele substanțe toxice care determină insuficiența respiratorie pe această cale amintim: alcoolul etilic, anestezicele nevolatile, antihistaminicele, barbituricele, bromurile, butirfenonele, codeina, dolosolul, fenotiazinele, hipnoticele nebarbiturice, opiaceele, tranchilizantele minore și majore și, în general, toate substanțele deprimante ale sistemului nervos. Insuficiența respiratorie acută mai poate fi indusă și de substanțele excitante ale sistemului nervos care ingerate sau inhalate în doze toxice produc convulsii subintrante (aminofilina, amfetamina, camforul, coramina, efedrina, imipramina, hidrazida izonicotinică, teofilina, compuși organoclorati, nitrobenzenii, derivații petrolului, salicilații, strienina și alții).

În sfârșit, procesul respirației poate fi tulburat prin blocarea hemoglobinei circulante sau a fermentilor respiratori de către toxice, blocare urmată de instalarea hipoxiei tisulare și a necrozei celulelor. Prototipul toxicelor care blochează hemoglobina este oxidul de carbon (formează carboxihemoglobina, compus mai greu dissociabil), iar cel al toxicelor care blochează fermentii respiratori și citocromii este acidul cianhidric (grupul „cian” blochează fierul din structura acestor enzime).

2. *Sindromul cardio-circulator*. Toxicele pot produce diminuarea activității de pompă a inimii, printr-o acțiune directă asupra miocardului (antipaludicele de sinteză, *Amanita phalloides*, hidrogenul arseniat, bariul, cadmiul, cloroformul, clorura mercurică, chinina, chinidina, iodoformul, imipramina, fosforul și hidrogenul fosforat, metanolul, procainamida, trioxidul de arsen, tetraclorura de carbon, tricloretilenul). De cele mai multe ori însă, toxicele produc o insuficiență circulatorie acută periferică, respectiv șocul, prin mecanisme diferite, în care alterările vasomotricității (vasodilatația arteriolo-capilară) și hipovolemia sînt factorii patogenici cei mai reprezentativi.

Dintre substanțele care provoacă mai frecvent starea de șoc (șocul toxic) amintim: ciupercile (*Amanita muscaria* și *Amanita phalloides*), hidrogenul arseniat, acidul boric, acizii și bazele corosive, bromura de metil, barbituricele, cianurile, clorura de zinc, derivații de petrol, etanolul, etilenglicolul, gazele sufocante, iodul, iodoformul, morfina, nitriții, nitrații, oxidul de carbon, permanganatii, salicilații, tetraclorura de carbon, sărurile de arsen și altele.

Mai rareori toxicele pot produce insuficiență cardiacă acută sau subacută, tulburări de ritm și de conducere sau oprirea inimii.

3. *Sindromul hepato-digestiv*. Toxicele care acționează di-

rect asupra mucoasei tractului digestiv produc reacții inflamatorii de diferite grade, începînd de la o simplă hiperemie și edem, pînă la necroză, ulceratii, perforatii și efracțiuni vasculare, urmate de hemoragii. Leziunile pot fi cantonate predominant la nivelul segmentului proximal al tubului digestiv — cînd cantitatea de toxic ingerat este mică — sau pot să se extindă către porțiunea superioară a mezenterului — cînd cantitatea de toxic ingerat este mare. În cazul toxicelor care se elimină prin mucoasa colonului — de exemplu mercurul și plumbul —, inflamația cuprinde și acest segment. Bolnavul poate prezenta astfel simptomatologia clinică a stomatitei acute, faringoesofagitei acute (disfagie, dureri la nivelul faringelui), gastritei acute (greață, vărsături, dureri epigastrice violente) sau gastroenterocolitei acute (colici abdominale violente, scaune diareice, vărsături).

Dintre substanțele care acționează direct asupra tubului digestiv, determinînd leziuni de diferite grade, amintim în primul rînd acizii și bazele corosive, urmate de o serie de substanțe destul de numeroase (anilina, alcoolii, fenolii, nitratul de argint, sărurile de mercur, nitriții, nitrații, oxalații, oxidul de zinc, borații, bariul, benzenul, clorura de zinc, clorura mercurică, clorații, cromatii, crezoli, peroxidul de sodiu, pentaclorura de fosfor, resorcina, sărurile de metale, salicilații, trioxidul de arsen, tetraclorura de carbon și altele).

Există un număr important de substanțe toxice capabile să producă leziuni hepatice, răspunzătoare de apariția icterului sau de cea a insuficienței hepatice acute toxice. Cu toate acestea, în practica toxicologică, atît icterul, cît și insuficiența hepatică acută se întîlnesc destul de rar. Reprezentantul tipic al toxicelor care acționează direct asupra celulelor hepatice este tetraclorura de carbon, la care se adaugă multe alte substanțe, ca de exemplu:

substanțele toxice din ciuperci, metalele grele, compușii organoclorati, dinitrobenzenul și dinitrocrezolul, arsenicul, fosforul, nitrobenzenul, o serie de acizi și altele.

Pe de altă parte, există o serie de substanțe care acționează asupra țesutului hepatic printr-un mecanism alergic, reacția antigen-anticorp desfășurându-se îndeosebi la nivelul structurilor care alcătuiesc căile biliare intra-hepatice. O asemenea substanță reprezentativă este clorpromazina sau largactilul, care produce așa-numitul icter toxic colostatic.

Simptomatologia pe care o prezintă bolnavul este diferită în raport cu gradul leziunilor hepatice — de la discrete tulburări dispeptice cu hepatomegalie și probe biologice ușor alterate, până la marea insuficiență hepatică gravă, terminală.

4. *Sindromul neuro-psihic*. Tulburările neuro-psihice sînt deosebit de frecvente și în același timp polimorfe. Aproape că nu există substanță toxică, care, ingerată, inhalată sau absorbită prin piele în cantități mari, să nu determine reacții din partea sistemului nervos central și periferic. Modalitățile prin care toxicele acționează asupra sistemului nervos sînt foarte diferite și nu vom insista asupra lor. Amintim numai că un număr mare de toxice acționează direct asupra sistemului nervos, fie la nivelul centrilor nervoși, fie la nivelul sistemelor neuroefectoare, fie la nivelul sistemelor neuro-receptoare. Această acțiune directă este urmată de tulburări neuro-psihice (cefalee, insomnie rebelă, nervozitate și iritabilitate, anxietate, neliniște, teamă, stare ebrioasă, oboseală, apatie, somnolență, amnezie, delir, halucinații, accese de psihoză maniaco-depresivă, afazie, tremurături și spasme musculare, ataxie, neuromialgii, anestezie, paretezii, pareze, paralizii, midriază, mioză, rigiditate pupilară), de convulsii sau comă. O altă modalitate de influ-

ențare a sistemului nervos de către toxice este hipoxia și hipoxemia cerebrale, realizate prin insuficiența respiratorie acută.

5. *Sindromul de insuficiență renală acută*. Intoxicațiile acute ocupă un loc important în etiologia nefropatiilor acute și a insuficienței renale acute.

Dintre toxicele care produc nefropatii, amintim în primul rînd metalele și derivații acestora (mercurul, bismutul, uraniul, cadmiul, plumbul, fierul, cuprul), arsenul și derivații săi, o parte din solvenții organici (tetraclorura de carbon), glicolii (etilenglicolul, propilenglicolul), sulfamidele, antibioticele (Kanamicina, Bacitracina, Neomicina, Colistina, Amfotericina), salicilații, precum și toxicele hemolitice. Prototipul nefropatiilor toxice este reprezentat de intoxicația acută cu mercur. Într-adevăr, nefropatia acută toxică realizată de compușii mercurului este de cele mai multe ori răspunzătoare de insuficiența renală acută. Mercurul acționează direct asupra nefronilor, provocînd necroză tubulară și, consecutiv, anurie. Dintre toți compușii mercurului, fiind solubilă în apă, biclorura de mercur este cea mai toxică. Dacă doza de toxică a fost mare, anuria se instalează aproximativ în a 3-a zi de la ingestia acestuia. Reluarea diurezei are loc într-a 10-a zi, uneori chiar mai tîrziu.

6. *Sindromul hematologic*. Tulburările hematologice sînt mai puțin frecvente în intoxicațiile acute. Toxicele pot acționa asupra celulelor sanguine circulante și îndeosebi asupra hematiilor, pe care le lizează. Se realizează astfel anemia hemolitică acută, toxică.

Dintre toxicele care acționează direct asupra hematiilor, producînd anemia hemolitică, menționăm: acetanilida, arsenicul, anilina, dinitrobenzenul, fenacetina, fenilhidrazina, nitrobenzenul, plumbul, sulfonele, toulenu, trinitrobenzenul și trinitrotoluenul. Toxicele

care acționează indirect asupra celulelor sanguine circulante, printr-un mecanism imunitar sau alergic vizează toate elementele figurate ale singelui, mai rar globulele roșii și mai frecvent leucocitele și trombocitele. Se realizează astfel o anemie hemolitică toxică, alergică, însoțită de leucopenie și trombopenie.

O serie de substanțe toxice își exercită efectele asupra hemoglobinei circulante, pe care o transformă în methe-moglobină.

Menționăm câteva din aceste toxice: acetanilida, anilina, clorații, clorochina, fenacetina, fenilhidrazina, fericianura de potasiu, hidrazina, nitriții, nitrații, nitrobenzenul, nivachina, primachina, rezorcina, și toluidina. Compușii care conțin sulf transformă hemoglobina în sulfhemoglobină. În sfârșit, plumbul perturbază procesul normal de biosinteză a profirinei — compus esențial care intră în constituția hemului.

Substanțele toxice mai pot acționa asupra hematopoiezei — fie direct asupra elementelor celulare, blocând mitoza (citostaticele, colchicina etc.), fie indirect, prin mecanism imunoalergic (fenotiazina, cloramfenicolul, anticonvulsivantele, sărurile de aur). Acțiunea agenților chimici asupra hematopoiezei se soldează cu efecte inhibitoare asupra măduvei hematopoietice care pot avea caracter global, realizându-se tabloul hematologic și clinic de aplazie medulară predominantă pe una din serii. Sînt posibile însă și combinații de tip bicitopenic, care pot evolua în mod progresiv către o pancitopenie.

În sfârșit, unele toxice tulbură coagularea prin diferite mecanisme. Astfel, fosforul, care acționează asupra celulei hepatice, scade capacitatea acesteia de a sintetiza factorii de coagulare și îndeosebi fibrinogenul. Substanțele de tipul dicumarinei împiedică sinteza protrombinei la nivelul celulelor hepatice. Alteori, toxicele — ca de exemplu fosforul, oxidul de carbon, te-

traclorura de carbon, cloroformul — acționează direct asupra factorilor de coagulare V, VII, VIII și IX, pe care-i inactivează.

7. Tulburările hidroelectrolitice și de echilibru acido-bazic. În formele grave ale intoxicațiilor acute, la bolnavii comatoși care nu se alimentează, la cei care prezintă tulburări gastro-intestinale severe și la care se instalează oligoanuria, pot să-și facă apariția tulburările hidrice, electrolitice și de echilibru acido-bazic, care să determine decesul. Este vorba de deshidratare și hiperhidratare, de hipopotasemie și hiperpotasemie, de hipocalcemie, precum și de acidoză și alcaloză.

Pierderea de apă și de electroliți prin vărsături și diaree este unul dintre mecanismele frecvent întâlnite care intervin în dezechilibrele hidro-electrolitice. Așa se întâmplă îndeosebi în intoxicația cu ciuperci, arsenic, fosfor, substanțe corosive, unde deperdiția hidrică și electrolitică poate duce repede la colaps și exitus. În intoxicația cu substanțe parasimpaticomimetice, cu insecticide organofosforate, cu unele specii de ciuperci etc., hipersecreția glandulară și hipersudorația se adaugă pierderilor de apă și electroliți pe cale digestivă.

Un alt mecanism răspunzător de instalarea tulburărilor hidro-electrolitice este întreruperea aportului oral sau aportul parenteral exagerat de apă și electroliți. La bolnavii comatoși, la cei cu leziuni acute corosive ale mucoasei bucale, faringiene și gastrice, care prezintă disfagie și intoleranță gastrică totală, aportul peroral de apă și electroliți este uneori întrerupt pentru perioade care depășesc 7—8 zile. În asemenea cazuri, un aport parenteral redus determină fenomene de deshidratare, iar un aport exagerat, în condițiile unei funcții renale deficitare — fenomene de hiperhidratare.

În ceea ce privește dezechilibrul balanței acido-bazice, acesta poate să apară îndeosebi în acele intoxicații în care are loc formarea de acizi în exces prin metabolizarea toxicului — ca de exemplu alcoolul metilic și salicilații — sau prin aport exogen de acizi și baze. Alcaloza se întâlnește mai rar în intoxicațiile acute și îndeosebi în cele care produc hiperpnee și eliminarea în exces a CO_2 din sânge (salicilații, chinina, fenolul), în ingestia unor substanțe alcaline, pierderea excesivă de clor prin vărsături și aspirație gastrică.

Terapia generală a intoxicațiilor acute. 1. *În depărtarea toxicelor din tubul digestiv și de pe tegumente.* Îndepărtarea toxicelor din organism reprezintă obiectivul terapeutic primordial și de maximă urgență în toxicologia clinică.

Îndepărtarea toxicelor ingerate prezente în tubul digestiv prin *provocarea de vărsături* este metoda cea mai rapidă și cea mai adecvată. Ea este indicată la bolnavii conștienți sau cu o ușoară stare de somnolență și la care reflexele de vomă răspund foarte prompt. Este contraindicată în stările comatoase, din cauza pericolului imediat al asfixiei prin aspirația conținutului gastric și al pneumoniei de aspirație. Provocarea de vărsături mai este contraindicată la cardiaci (pericol de colaps), la emfizematoși (pericol de pneumotorax), la gravide (pericol de declanșare a travaliului), în formele grave de intoxicații acute cu substanțe corosive (pericol de perforație gastrică).

Practic, înainte de a provoca vărsăturile, administrăm bolnavului lichide în cantități mici (cîte 200—300 g) și repetate ca: apă potabilă, lapte, ouă bătute, suspensie de făină de grâu sau amidon, sucuri de fructe, suspensie de cărbune medicinal sau antidot universal (două părți cărbune activat, o parte acid tanic și o parte oxid de magneziu). Cantitatea de lichide administrată bolnavului înaintea provocării

unei vărsături nu trebuie să depășească capacitatea stomacului, pentru că altfel, conținutul acestuia este propulsat prin forțarea pilorului în intestin și, ca urmare, cantitatea de toxic absorbit este mai mare. După administrarea de lichide se declanșează reflexul de vomă cu ajutorul unui apăsător de limbă.

Îndepărtarea toxicelor ingerate, prezente în tubul digestiv, prin *spălătură gastrică* este metoda cea mai des întrebuințată în practica medicală de urgență. Această măsură terapeutică generală trebuie aplicată imediat, dacă nu există contraindicații. Unii autori recomandă efectuarea spălăturii gastrice chiar după un interval de 6—8 ore sau mai mult.

Intubația și spălătura gastrică sînt contraindicate la bolnavii care au ingerat substanțe corosive, deoarece introducerea tubului poate provoca hemoragii sau perforații ale esofagului și stomacului. Stările convulsive subintrante și stările comatoase sînt alte contraindicații majore ale spălăturii gastrice. Bolnavii în stare de comă pot fi supuși lavajului gastric cu o singură condiție: să fie intubați orotraheal cu o sondă prevăzută cu balonaș obturator. În felul acesta căile aeriene sînt separate de cele digestive, astfel încît pericolul aspirației este înlăturat.

Tehnica spălăturii gastrice este simplă: se introduce sonda gastrică pînă în stomac, după care se introduce, printr-o pîlnie adaptată tubului, 300—500 ml lichid de spălare (suspensie de cărbune activat, apă de robinet etc.). Extragerea lichidului din stomac se face fie prin provocarea de vărsături (prin mișcări imprimare tubului în sus și în jos), fie prin sifonaj. Cantitatea totală de lichid de spălătură nu trebuie să fie mai mică de 5—6 l.

Purgativele și clisma înaltă, aplicate în scopul îndepărtării din tubul digestiv a toxicelor ingerate, sînt metode secundare, dar care nu trebuie neglijate.

După golirea stomacului prin provocarea de vărsături sau spălătură gastrică se administrează bolnavului, *per os* sau pe sondă gastrică, 30 g sulfat de sodiu sau de magneziu dizolvate în 250 ml apă. Dacă subiectul a ingerat fenol, sulfatul de sodiu trebuie înlocuit cu ulei de ricin administrat în cantități de 30—120 ml. Purgativele sînt contraindicate la bolnavii care prezintă vărsături și diaree incoercibile, precum și la cei care au ingerat acizi și baze corosive.

În ceea ce privește clisma evacuatore înaltă, metoda este rare ori folosită, fiind indicată numai atunci cînd administrarea purgativului nu a fost urmată de golirea spontană a colonului.

Îndepărtarea toxicelor care au contaminat tegumentele se realizează prin *spălarea acestora cu apă și săpun*, timp de cel puțin 15 minute. Dacă toxicul este un acid sau o bază tare, spălarea tegumentelor trebuie făcută numai cu apă potabilă, în cantitate mare, deoarece adaosul de antidot, prin căldura pe care o degajă în urma reacției cu toxicul, ar putea leza și mai mult tegumentele. Nu trebuie să folosim niciodată substanțe abrazive pentru curățirea pielii, deoarece acestea pot provoca leziuni ce favorizează absorbția toxicului.

2. Îndepărtarea toxicelor din țesuturi și umori se face prin diureză osmotică forțată, hemodializă și dializă peritoneală.

Diureza osmotică forțată este considerată ca o achiziție modernă în tratamentul intoxicațiilor acute, valoarea ei în terapia comelor toxice fiind apreciată de mulți autori ca echivalentă cu aceea a respirației artificiale. Diureza osmotică forțată constă în grăbirea eliminării toxicelor din organism prin rinichi, în funcție pe de o parte de debitul urinar, iar pe de altă parte de difuziunea toxicului în organism. Dacă poliuria este provocată de administrarea parenterală a unor cantități

adequate de soluții hipertotonice, acestea provoacă o diureză osmotică ce împiedică reabsorbția unei cantități importante de toxic la nivelul tubilor proximali.

Diureza osmotică poate fi alcalinizantă, acidifiantă, și neutră.

Diureza osmotică *alcalinizantă* constă în administrarea parenterală de soluții hiperosmolare (manitol 10%; glucoză 10—20%), la care se adaugă substanțe-tampon, ca soluție izotonică (14‰) de bicarbonat de sodiu sau soluție hiperosmolară (0,3 M) de THAM. Practic se perfuzează intravenos 6—8 l soluție hiperosmolară compusă din 1/3 manitol 10%; 1/3 glucoză 10—20% și 1/3 bicarbonat de sodiu în soluție de 14‰. La femeie, cantitatea de soluție perfuzată trebuie să fie ceva mai mică — în jur de 5—6 l/24 de ore. Noi nu depășim în general cifra de 4—5 l/24 de ore atât la femeie, cît și la bărbat. Diureza osmotică alcalinizată este indicată în intoxicațiile determinate de substanțe care se comportă ca acizi slabi (barbiturice, salicilați, sulfamide, nitrofurantoina, fenilbutazona ș.a.).

Diureza osmotică *acidifiantă* constă în administrarea parenterală de soluții hiperosmolare de glucoză, la care se adaugă fie clorură de amoniu, fie de clorhidrat de arginină. Metoda este indicată în intoxicațiile acute cu substanțe care se comportă ca baze slabe (imipramina, fenotiazinele, petidina, nicotina, procaina, tolazolina etc.). Principiul metodei este asemănător celui din diureza osmotică alcalinizantă: cu cît urina este mai acidă, cu atît substanța toxică este mai ionizată și difuziunea ei în celule (retroresorbția) este mai mică. *Metoda nu are aplicabilitate în clinică, deoarece este deosebit de periculoasă la bolnavii în insuficiență circulatorie acută, hipercapnie, hipoxie și acidoză.*

De aceea se preferă diureza osmotică *neutră*, care constă în administrarea parenterală, în perfuzie intravenoasă, de

soluții hiperosmolare neutre: glucoză 10—20%; manitol 10—25%. Cantitatea de lichide perfuzate este de 6—8 l/24 de ore la bărbat și de 5—6 l/24 de ore la femeie, din care 500—1 000 ml soluție manitol, iar restul soluție de glucoză. Unii autori recomandă perfuzarea a 2—4 l dintr-un amestec în părți egale de manitol 10% și glucoză 10% la care se adaugă, pentru fiecare 500 ml soluție, 1,5 g clorură de potasiu și 0,5 g clorură de sodiu (sub controlul ionogramei).

Diureza osmotică forțată este contraindicată în insuficiența circulatorie acută, insuficiența renală acută sau cronică, edemul pulmonar acut toxic, hipertensiunea arterială și toate cardiopatiile în general. Dintre accidente diurezei osmotice menționăm: edemul pulmonar acut prin inflație hidrică, deshidratarea celulară, hipokaliemie și insuficiență renală acută, indusă de manitol.

Hemodializa este indicată numai în intoxicațiile acute grave produse de substanțe dializabile, și anume: acidul salicilic și derivații săi; barbituricele; bromurile; etilenglicolul; glutatimida, izoniazida; alcoolul metilic; fenotiazinele; clorații; difenilhidantoina; salicilatul de metil; tiocianații; tetraclorura de carbon; sărurile de crom și mercur; *Amanita phalloides*; imipramina și altele. Hemodializa este indicată atunci când cantitatea de toxic absorbită este foarte mare și când acesta a produs o insuficiență renală acută gravă care necesită hemodializă.

Dializa peritoneală se utilizează pe scară mai restrânsă ca metodă de epurare extrarenală în intoxicațiile acute. Prezintă avantajul că necesită o aparatură mult mai simplă și un control biochimic mai puțin complex decât hemodializa dar are inconvenientul că este mult mai puțin eficace.

3. Tratatamentul tulburărilor respiratorii. Primele măsuri terapeutice sînt acelea care se

adresează *dezobstruării căilor aeriene*, cînd acestea sînt parțial sau total blocate de secreții sau de aspirat gastric alimentar sau cînd calea aeriană principală este obstruată prin lunecarea posterioară a limbii și aplicarea epiglotiei pe orificiul superior al laringelui. Respirația artificială, oxigenoterapia și sîngerarea, în caz de edem pulmonar acut toxic, completează măsurile terapeutice care vizează corectarea tulburărilor respiratorii.

Cînd obstrucția se produce la nivelul orofaringelui trebuie luate imediat următoarele măsuri: așezarea bolnavului în decubit dorsal sau mai bine lateral, cu capul în hiperextensie; subluxația anterioară a mandibulei; tracțiunea limbii; curățirea orofaringelui de secreții sau de conținut gastric (expulzat prin vărsături) cu ajutorul degetelor sau prin aspirație; intubație orofaringiană sau orotraheală.

În cazurile de edem și spasm glotic încercăm mai întîi tratamentul medical. Cînd spasmul nu este însoțit de edem glotic, este suficientă, uneori, scoaterea accidentatului din mediul toxic și administrarea de oxigen 100% pe sondă nazală sau mască, pentru ca spasmul laringian să cedeze și intoxicatul să iasă din pericolul imediat al asfixiei. Alteori, spasmul nu cedează sau însoțește edemul laringian și atunci este necesară intubația traheală imediată, iar cînd aceasta nu poate fi făcută, din cauza trismusului sau din alte cauze, traheostomia se impune ca singură măsură terapeutică de urgență, salvatoare.

La bolnavii la care bronhospasmul și hipersecreția bronhiilor predomină, se impune administrarea de oxigen pe sondă nazală și de miofilină i.v. (1—2 fiole), iar dacă agentul etiologic este parathionul, atropina i.v. (1—5 fiole) este medicamentul de elecție, cu condiția să fie administrată cît mai repede posibil.

Respirația artificială este necesară în toate cazurile de insuficiență respiratorie acută. Dacă insuficiența respiratorie acută este cauzată de fenomene obstructive la nivelul căilor aeriene, primul act terapeutic va consta în dezobstruarea acestora, după care se aplică respirația artificială folosind metodele care stau la dispoziție. La domiciliul bolnavului sau în timpul transportului către spital există două posibilități, și anume: respirația gură-la-gură sau respirația cu un dispozitiv mecanic (balon Ruben, burduf etc.). Precizăm că respirația artificială prin insuflație gură-la-gură, pentru a fi eficientă, necesită o hiperventilație, deoarece aerul insuflat nu are calitățile identice aerului atmosferic. În spital, când respirația spontană a bolnavului este prezentă și când dispunem de aparatura necesară, se recurge la respirația artificială asistată (se folosesc asistoare). Din contră, dacă respirațiile sînt superficiale și ineficiente sau dacă accidentatul este în iminență de oprire a respirației, se recurge la respirația artificială controlată (se folosesc respiratoarele).

Alături de respirația artificială, *administrarea de oxigen* este absolut indispensabilă în toate formele de insuficiență respiratorie acută de origine toxică. Creșterea concentrației din aerul inspirat și a presiunii parțiale a oxigenului din aerul alveolar îmbunătățește hematoza și oxigenarea țesuturilor. Acesta are efecte favorabile în special asupra țesutului nervos, care nu poate extrage oxigenul din sînge decît la presiuni parțiale mari și care este deosebit de sensibil la lipsa de oxigen. În mod curent oxigenul se administrează prin metoda insuflației pe sonda nazofaringiană, care realizează o concentrație de O_2 în aerul respirat de 35–50%. Măștile de oxigen asigură concentrații mai mari, dar sînt greu de suportat. Oxigenul mai poate fi administrat prin intermediul aparatelor mo-

derne de respirație artificială, care dau posibilitatea reglării concentrației de oxigen și deci administrării concentrației dorite.

Dacă bolnavul prezintă semne de edem pulmonar acut provocat de gaze toxice sau de inhalarea de vapori de acizi corosivi, prima măsură este *scoaterăa victimei din mediul toxic și asigurarea unui repaus fizic absolut*, atît în timpul transportului cît și în timpul spitalizării. Explicația repausului absolut rezidă în diminuarea, pe cît posibil, a nevoilor de oxigen. Bolnavul trebuie așezat pe o brancardă, nepermițîndu-i-se nici un fel de efort, chiar dacă edemul pulmonar nu s-a declanșat încă. În spital, bolnavul trebuie imobilizat la pat, în repaus absolut, chiar dacă nu prezintă nici un semn clinic de edem pulmonar acut. Dacă bolnavul este agitat, el trebuie calmat cu doze mici de barbiturice, iar dacă prezintă tuse, se administrează dionină și codeină în doze moderate. Timp de aproximativ cel puțin 24 de ore bolnavul trebuie supravegheat, iar regimul alimentar trebuie să fie hidrozaharat, cantitățile administrate nedepășind nevoile minime. Acest regim evită supraîncărcarea cu lichide, care pot precipita edemul pulmonar acut. Oxigenoterapia trebuie instituită imediat, dacă se poate chiar la locul accidentului, continuîndu-se în timpul transportului, în camera de gardă și în primele ore de spitalizare, pînă la completa dispariție a cianozei.

Emisia de sînge (sîngerarea) reprezintă măsura terapeutică principală în edemul pulmonar acut de origine toxică. Ea trebuie practicăată atît în cazurile de edem pulmonar acut declarat, cît și în cazurile în care acesta este în iminență de a se instala. Cantitatea de sînge extrasă nu trebuie să fie mai mică de 500 ml. Sîngerarea este, de cele mai multe ori, urmată de ameliorarea rapidă a stării generale, de reducerea cianozei, de dispariția

stării de anxietate și agitație. Mecanismul prin care acționează sîngerarea constă în reducerea afluxului de sînge către capilarele pulmonare și a hiperpresiunii intracapilare.

Pentru îndepărtarea bronhospasmului, existent aproape totdeauna în edemul pulmonar acut, se folosește miofilina în doze de 0,240—0,480 g (1—2 fiole), administrate i.v. Tonicardiacalele sînt necesare numai în cazurile în care coexistă o insuficiență cardiacă acută stîngă sau globală. Morfina este contraindicată din cauza efectelor ei deprimante asupra centrilor respiratori.

4. *Tratamentul tulburărilor circulatorii.* În șocul toxic predominant vasogen, se administrează substanțe vasoconstrictoare, care, introduse în torentul circulator, pot restabili, mai mult sau mai puțin rapid, o tensiune arterială incompatibilă cu viața. Atragem atenția că, în cazul în care deprimarea circulației este însoțită de deprimare respiratorie, hipoventilație alveolară, hipoxemie și hipercapnie, orice măsură terapeutică îndreptată împotriva vasodilatației paralitice rămîne ineficace, dacă nu se asigură o ventilație corespunzătoare printr-una din metodele de respirație artificială. Așadar, cînd aspectul clinic sau cînd hematocritul nu indică pierderi de lichide — deci cînd predomină elementul vasogen în determinismul șocului (paralizia centrilor vasomotori din trunchiul cerebral) —, administrarea intravenoasă sau intramusculară a aminelor vasopresoare se impune imediat. Practic, se procedează în felul următor: se dizolvă conținutul a două fiole de noratrinol (soluție 2‰) în 1 000 ml ser fiziologic sau ser glucozat 5% și se instituie o perfuzie într-un ritm de 15—20 de picături/min. sau în cantități suficiente pentru a menține tensiunea arterială deasupra unei maxime de 90—100 mmHg. Tensiunea arterială trebuie măsurată din 2 în 2 minute de

la instituirea perfuziei și pînă la atingerea nivelului dorit și apoi din 5 în 5 minute, oprind sau încetinind ritmul administrării, cînd tensiunea arterială trece de 150 mmHg. Bolnavul trebuie supravegheat îndeaproape, pentru a surprinde momentele de supra- sau subdozare.

Răspunsul la administrarea de amine vasopresoare este slab sau nul în comele toxice, în care șocul este însoțit de acidoză metabolică. De aceea, corectarea acidozei metabolice printr-o bună oxigenare a bolnavului și prin administrarea parenterală de soluții bicarbonatate 14‰ sau THAM 0,3 M este o condiție indispensabilă pentru a face ca arteriolele și capilarele să răspundă la administrarea acestor droguri.

În șocul toxic predominant olighemic, administrăm în primul rînd lichide pe cale intravenoasă. Folosim substituenții de sînge și plasmă, în afara cazurilor cînd transfuzia de sînge este absolut necesară (hemoragii digestive toxice, anemii grave etc.). Substanțele utilizate curent sînt dextranii (macrodex, reomacrodex). Practic, cînd aspectul clinic și cînd hematocritul sau cînd numai hematocritul ne sugerează pierderi importante de lichide, instituirea unei perfuzii cu soluții cristaloide sau cu substanțe macromoleculare (dextrani) este prima măsură terapeutică de urgență.

Dacă pacientul prezintă hipotensiune arterială și semne de deshidratare, ca urmare a vărsăturilor, diareei, hipersudorației și polipneei, atunci serul fiziologic și serul glucozat izotonic (soluție de glucoză 5%) se folosesc cu rezultate bune pentru înlocuirea pierderilor de apă și pentru redresarea tensiunii arteriale. În raport cu semnele clinice de deshidratare și cînd nu există contraindicații (edem pulmonar acut toxic, insuficiență renală acută toxică), administrăm în primele 24 de ore 3 000—4 000 ml

din soluțiile amintite. În zilele următoare, cantitățile administrate parenteral vor fi în raport cu pierderile (în general 1 500—2 000 ml/24 de ore).

Dacă intoxicatul prezintă semne clinice și de laborator de șoc hipovolemic și dacă dispunem de substituenți de plasmă (macrodex, reomacrodex), administrăm 500 — 1 000 ml dextrani în perfuzie i.v. și în jet rapid, cu sau după corectarea deshidratării. Transfuzia de singe va fi rezervată cazurilor cu indicație majoră, ca de pildă celor cu hemoragii digestive concomitente și celor cu anemii.

În ceea ce privește eficacitatea corticoizilor, subliniem că hemisuccinatul de hidrocortizon, în doza de 200—500 mg/24 de ore, injectat i.v. este eficace numai în șocul în care toxicul acționează printr-un mecanism alergic. Corticosteroizii potențează acțiunea catecolamineilor și aminelor vasopresoare, reduc fenomenele inflamatorii și scad pe această cale permeabilitatea capilară, mult crescută în cazul în care mecanismul alergic este prezent.

Tratamentul insuficienței cardiace, al tulburărilor de ritm și de conducere nu are particularități deosebite la pacienții cu intoxicații acute.

5. *Tratamentul tulburărilor digestive și hepatice.* Cavitatea bucală care a suferit o agresiune chimică prin ingestia substanței sau, secundar, prin eliminarea acesteia trebuie curățată de mai multe ori pe zi cu un tampon de vată îmbibat cu o soluție bicarbonată sau cu glicerină boraxată.

Când leziunile bucale au caracter ulcero-necrotic, la tratamentul local adăugăm antibiotice (Penicilină, Streptomycină, Cloramfenicol injectabil, Solvocilin etc.) și corticoizi pentru prevenirea infecției și, respectiv, grăbirea vindecării leziunilor.

Când leziunile esogastrice provocate de ingestia de substanțe corosive sînt de minimă importanță sau moderate,

tratamentul de bază constă în administrarea *per os* de substanțe emoliente (albuș de ou, unt, ulei vegetal) în cantități de cca 200 ml, repetate de 7—8 ori pe zi. La emoliente se adaugă, în caz de dureri, Mialgin i.m. sau alte substanțe analgetice. Antibioticele, care au rolul de a preveni infecțiile, se administrează i.m. deoarece durerea împiedică administrarea perorală. Este de preferat Penicilina sau Ampicilina în doze uzuale, administrate timp de 10—15 zile. Când bolnavul poate să înghită, sub protecția antibioticului se administrează Prednison, cu scopul de a împiedica formarea unei cicatrice retractile stenozante. Doza de Prednison este de 1 mg/kilocorp, timp de 4—5 zile, după care se reduce treptat, în așa fel, încît corticoterapia să nu depășească mai mult de 10—15 zile.

Față de tratamentul hepatitei acute virotice, tratamentul hepatitei acute toxice nu are nimic deosebit, decît îndepărtarea și neutralizarea toxicului existent în organism, iar măsurile terapeutice au ca scop protejarea celulei și susținerea funcțiilor hepatice. Repausul la pat este obligatoriu chiar în cazurile aparent ușoare, dar care pot evolua către forme grave. Reluarea activității și a eforturilor fizice trebuie evitată înainte de dispariția oricăror semne care atrag atenția asupra persistenței fenomenului de citoliză hepatică (retenție crescută de BSP, transaminaze crescute, probe de disproteinemie alterate, bilirubinemie crescută).

Regimul alimentar trebuie să țină seama, în primul rînd, de toleranța individuală. În primele zile se administrează sucuri de fructe, ceaiuri îndulcite cu zahăr, citronadă, la care se adaugă perfuzii cu soluții glucozate hipertotonice, în care se includ vitaminele necesare (vitamina C, complexul vitaminic B). Când apetitul a revenit, bolnavul trebuie să primească o alimentație rațională, echilibrată, com-

pusă din alimente proaspete, preparate dietetic. Dacă grăsimile sînt greu tolerate, ele vor fi reduse din alimentație, dar vom crește rația de hidrocarbone pentru asigurarea caloriilor necesare (2 500 — 3 000 cal/zi din care 20% proteine).

Corticoterapia poate fi încercată, dar rezultatele sînt neconcludente. În hepatitele toxice, în care leziunile hepatice constituie rezultanta unor reacții alergice (substanța toxică joacă rol de alergen), corticoterapia este eficace.

În coma hepatică toxică se administrează lichide în cantități de 2 000 — 3 000 ml/zi, sub formă de soluție glucozată 5—10%. La acestea se adaugă cantitățile necesare de electroliți, în raport cu datele ionogramei. Corectarea hipokaliemiei se realizează prin administrarea a 40 mEq clorură de potasiu în 24 de ore, sau mai mult, iar corectarea hipocalcemiei, prin administrarea i.v. de gluconat de calciu sau de clorură de calciu — 20—30 ml din soluția de 20%/24 de ore. Acidoza, cînd este prezentă, trebuie corectată prin administrarea de soluție bicarbonată 14‰, în cantități de 100—300 ml/24 de ore. În unele cazuri este necesar să se corecteze anemia severă care însoțește coma hepatică toxică prin transfuzie de sînge proaspăt sau de masă eritocitară. Agitația neuro-psihică se suprimă prin administrarea de antihistaminice de sinteză (Romer-gan, 1—2 fiole/24 de ore) sau cloralhidrat, în doze de 0,5 — 1 g/24 de ore intrarectal. Morfina este absolut contraindicată. Administrarea de acid glutamic sub formă de glutamat de sodiu sau glutamat de potasiu, în doze de 25 g dizolvate în soluție glucozată 5%, de 3—4 ori/zi, poate reduce concentrația amoniacului sanguin și tulburările cerebrale. Tot în acest scop mai putem administra arginina monohidroclică, în doze de 2,5 g, dizolvate în 500 ml soluție glucozată 5%, perfuzată timp de 6—8 ore. Unii autori

recomandă administrarea de Neomicină pe sondă gastrică, în scopul reducerii florei bacteriene și a producției de amoniac intestinal. Doza de Neomicină este de 4—8 g/24 de ore. În sfîrșit, hemisuccinatul de hidrocortizon și ACTH pot fi uneori utile. Doza de ACTH administrată i.v. poate fi de 40—100 mg la intervale de 12 ore, iar cea de hemisuccinat de hidrocortizon, de 150—350 mg, la intervale de 8 ore.

6. *Tratamentul tulburărilor neuro-psihice.* *Suprimarea durerii* constituie una dintre măsurile terapeutice de urgență în intoxicațiile acute. Dacă durerea este violentă, se administrează morfină hidroclică subcutanat sau intramuscular, în doză de 10—20 mg (1/2—1 fiolă), doză ce se poate repeta la nevoie o dată sau de două ori în decurs de 24 de ore. Morfina este absolut contraindicată la bolnavii care prezintă tulburări respiratorii și hipotensiune arterială. Dacă durerea este de intensitate mică, atunci se administrează i.m. Mialgin, în doză de 50—100 mg, doză ce se repetă la nevoie la intervale de 2—4 ore. Mialginul are avantajul de a nu produce fenomene secundare atît de intense ca cele provocate de morfină (greață, vărsături, deprimarea respirației). Cînd durerea se datorește îndeosebi spasmului musculaturii tubului digestiv, ea poate fi îndepărtată prin administrarea de atropină (1—3 mg/24 de ore). Scobutil compus (1—3 fiole/24 de ore) și papaverină (0,12—0,16 g/24 de ore). Cînd durerea se datorește fenomenelor nevritice (nevrită periferică), tratamentul de elecție constă în administrarea locală de novocaină sau xilină.

Măsurile terapeutice adresate convulsiilor sînt complexe. Acestea urmăresc, în primul rînd, oxigenarea bolnavului și în al doilea rînd scăderea hiperexcitabilității centrilor nervoși. Cînd crizele convulsive sînt provocate de

droguri medicamentoase sau de alți agenți chimici, când sînt de scurtă durată și nu sînt urmate de deprimarea respirației (bolnavul își reia respirația normală după criza convulsivă), primele măsuri, care trebuie luate imediat, constau în prevenirea traumatismelor, scoaterea protezelor dentare, desfacerea gulerului cămășii, așezarea bolnavului în decubit ventral, cu capul în poziție declivă, pentru a reduce la minimum posibilitatea aspirației conținutului gastric adus în faringe prin regurgitare sau vărsătură. În același timp vor fi administrate i.m. doze mici de barbiturice — respectiv Fenobarbital, 1—3 fiole/24 de ore.

Cînd crizele sînt de durată mai lungă și urmate de deprimarea respirației și a circulației, atunci respirația artificială reprezintă măsura terapeutică principală. La domiciliul bolnavului, în timpul transportului sau în camera de gardă, se aplică respirația gură-la-gură sau cu balonul Ruben.

Cînd crizele convulsive sînt provocate de substanțe convulsivante și sînt de lungă durată, amenințînd viața bolnavului, se administrează barbiturice cu durată ultracurtă de acțiune, ca de exemplu tiopental sodic (Pentotal). Tiopentalul sodic se prezintă în fiole conținînd 500 mg sau 1 g pulbere. Soluția se prepară extemporaneu. Se injectează i.v. 4—6 ml din soluție 2,5% în 10—15 secunde, chiar în timpul accesului convulsiv. În cazul în care convulsiile reapar, se poate administra, după 1—2 minute, încă 2—3 ml sau mai mult, din aceeași soluție, nedepășind însă doza de 0,5 ml/kilocorp din soluție 2,5%, deoarece dozele mai mari pot provoca deprimarea centrului respirator. În cazul în care convulsiile cedează la primii mililitri de barbiturice cu durată ultracurtă de acțiune, se întrerupe administrarea, dar fără să se scoată acul din venă. În cazul în care convulsiile nu cedează nici după administrarea dozelor maxi-

me, atunci bolnavul trebuie curarizat, intubat și ventilat artificial.

Prima măsură terapeutică care vizează tulburările psihice constă în supravegherea atentă și permanentă a pacientului, de către personalul auxiliar sau de către familie, în scopul protejării sale împotriva unor acte de violență sau de autoagresiune. Imobilizarea la pat este uneori necesară, dar trebuie făcută cu discernămint, deoarece ca poate dezvolta reacții violente din partea bolnavului. Ca medicație se folosește paraldehida, administrată oral sau rectal, în doze de 10—20 ml (inclusă în sucuri de fructe sau lapte, pentru calea orală, și în ulei vegetal, pentru calea rectală). Haloperidolul în doze de 5—10 mg (1—2 fiole i.m.) și clorpromazina hidroclorică (Plegomazin), administrată i.m. în doze de 25—50 mg, sînt droguri cu eficacitate bună în tratamentul agitației psiho-motorii.

Tratamentul comei toxice concentrează toate măsurile terapeutice generale și specifice: îndepărtarea toxicelor din organism; inactivarea toxicelor prin antidoturi chimice; antagonizarea efectelor farmacodinamice ale toxinelor prin antidoturi fiziologice; tratamentul tulburărilor respiratorii, circulatorii; corectarea tulburărilor hidro-electrolitice și ale echilibrului acido-bazic. La acestea se mai adaugă prevenirea și tratarea escarelor, prevenirea și tratarea infecțiilor, precum și o alimentație parenterală corespunzătoare. În general, cazurile de comă prelungită care evoluează 4—5—6 zile sînt rare, iar atunci cînd avem de-a face cu un asemenea comatos este necesară denu-darea unei vene și aport caloric parenteral sub formă de soluții concentrate de glucoză 20% 2 000 — 3 000 ml/24 de ore.

7. *Tratamentul tulburărilor renale.* Tulburarea renală cea mai redutabilă este insuficiența renală acută toxică. În faza preanurică

tratamentul trebuie să țină seama de agentul etiologic. Ca atare, se vor administra bolnavului dozele necesare de antidot în cazul când acesta există (EDTA, DMP etc.). În faza anurică și de reluare a diurezei, tratamentul are un caracter conservator și simptomatie și se efectuează în spital.

Prima măsură terapeutică constă în evacuarea toxicului din tubul digestiv prin spălătură gastrică, administrarea de purgative, provocarea de vărsături și clisme înalte. Dacă toxicul are antidot, se administrează dozele necesare. Dacă bolnavul este în insuficiență respiratorie acută, redresarea tensiunii arteriale, respectiv îndepărtarea stării de șoc, reprezintă metoda terapeutică salvatoare în faza preanurică.

În faza anurică tratamentul insuficienței renale acute toxice vizează, în primul rând, un aport adecvat de apă, sare și proteine, o rație calorică în jur de 1 200—1 500 cal. precum și corectarea tulburărilor electrolitice și ale echilibrului acido-bazic. La acestea se mai adaugă măsurile terapeutice privind prevenirea și combaterea infecțiilor, îndepărtarea tulburărilor digestive, nervoase și psihice, cardiovasculare etc. Hemodializa reprezintă măsura terapeutică majoră rezervată cazurilor grave.

Faza de reluare a diurezei este marcată de creșterea acesteia peste 400 ml/24 de ore, de obicei între a 4-a și a 16-a zi de la debut. În principiu, măsurile terapeutice prezente în faza anurică rămân valabile și în faza de reluare a diurezei, cu mențiunea că în calculul bilanțului hidric trebuie introduse, cu exactitate, pierderile pe cale urinară. Regimul aprotidic trebuie înlocuit însă cu un regim hipoprotidic și apoi normoprotidic. Cum poliuria antrenează pierderi importante de potasiu, i se va administra bolnavului potasiu peroral sub formă de clorură de potasiu, în raport de datele ionogramei.

Dacă potasiul scade sub 3m Eq/l, este necesară administrarea intravenoasă de clorură de potasiu. Prevenirea și combaterea infecțiilor constituie un alt obiectiv terapeutic și în această fază.

8. *Tratamentul tulburărilor hematologice.* Când concentrația methemoglobinei din sânge nu depășește 20—30%, nu este nevoie de nici o intervenție terapeutică adresată acesteia, deoarece methemoglobina formată, în condițiile în care toxicul a încetat să mai acționeze asupra sîngelui, se transformă în hemoglobină normală pe căi enzimatică naturale în câteva zile. Când concentrația methemoglobinei atinge proporția de 40% și peste, bolnavul prezintă fenomene clinice evidente (cianoză, dispnee, cefalee, amețeli), iar intervenția terapeutică este absolut necesară. Tratamentul methemoglobinemiei constă în administrarea intravenoasă de albastru de metilen în soluție 1%, în doză de 1—7 mg/kilocorp. Se începe tratamentul cu 1 mg/kilocorp, iar dacă fenomenele clinice nu dispar și dacă cianoza nu se reduce, se repetă după o oră o doză de 2 mg/kilocorp; dacă nici această doză nu este suficientă, se repetă administrarea pînă la doza totală de 7 mg/kilocorp. Mecanismul de acțiune al albastrului de metilen constă în reducerea fierului feric (Fe^{3+}) din molecula de methemoglobină, în fier feros (Fe^{2+}), formă sub care se găsește în molecula de hemoglobină normală. Alături de albastrul de metilen, bolnavul trebuie să primească oxigen cel puțin câteva ore. În cazurile grave este nevoie de exsanguinotransfuzie. Repausul la pat trebuie păstrat pînă cînd concentrația methemoglobinei a coborît sub 40%.

În pancitopenia toxică, alături de măsurile terapeutice generale pe care le-am prezentat pînă acum, transfuzia de sânge proaspăt reprezintă mijlocul terapeutic principal care poate salva viața bolnavului pînă la reluarea func-

ției medulare. Pentru prevenirea infecțiilor se administrează antibiotice cu spectru larg. Redresarea funcției medulare poate fi impulsionată prin administrarea de corticoizi (1 mg/kilocorp) sau Testosteron (25—50 mg/zi), timp de câteva zile.

În anemia hemolitică toxică tratamentul atacului de hemoliză acută constă, în principal, în corectarea hipoxemiei grave prin transfuzia de sânge unică sau repetată și administrare de oxigen. În cazurile de gravitate extremă se impune exsanguinotransfuzia.

În trombocitopenia toxică măsurile terapeutice principale constau în administrarea unor doze eficiente de ACTH (50—100 mg/zi) și de hormoni corticosteroizi ca: Prednison (50—200 mg/zi), la care se adaugă transfuzii de sânge proaspăt, recoltat pe material siliconat (pentru evitarea distrugerii trombocitelor) sau transfuzia de trombocite. Acest ultim mijloc terapeutic este cel mai eficient.

În agranulocitoza toxică, tratamentul este același ca și în pancitopenia toxică. Insistăm asupra faptului că bolnavul trebuie să primească doze mari de antibiotice și îndeosebi Penicilină administrată intravenos. La acestea se adaugă ACTH și hormoni corticosteroizi în dozele amintite.

Terapia antidotică specifică și nespecifică. Tratamentul ideal al intoxicațiilor acute este reprezentat, evident, de administrarea de antidoturi. Prin antidot înțelegem o substanță care, prin mecanisme fizice, chimice sau fizico-chimice, neutralizează sau inactivează una sau mai multe substanțe toxice. În afara noțiunii de antidot putem include și substanțele care nu distrug sau neutralizează toxicul pe cale chimică, dar care antagonizează acțiunile farmacodinamice ale acestuia. Din nefericire, disproporția dintre numărul substanțelor toxice și cel al antidoturilor este atât de mare, încât terapia generală și intensivă, despre care s-a vorbit, re-

prezintă astăzi calea principală de reducere a mortalității prin intoxicații acute. Aceasta nu înseamnă să ignorăm totuși rolul hotărâtor în reducerea mortalității al celor câtorva antidoturi specifice și nespecifice de care dispunem în prezent: agenții chelanți, activatorii colinesterazelor, atropina și alte antidoturi nespecifice.

1. *Ag en ț i i c h e l a n ț i* sînt compuși organici care formează împreună cu metalele complecși cu structură ciclică, foarte stabili, numiți chelanți. Chelanții sînt netoxici și ușor eliminabili. Mecanismul de chelare sau chelatare constă în captarea ionilor (metalelor în special) prin fixarea lor într-o moleculă complexă sub formă neionizată. Dintre agenții chelanți cei mai binecunoscuți sînt dimercaptopropanolul, calciu-disodiu-edetatul și tetracematul dicobaltic.

Dimercaptopropanolul, denumit și BAL (British Anti-Lewisite) și care se găsește sub diferite denumiri comerciale (Sulfactin, Dicaptol, Demerol etc.), a fost preconizat inițial ca antidot pentru arsenic și compușii lui. Ulterior, s-a dovedit a fi util și în intoxicația cu mercur și alte metale (cadmiu, aur, bismut, nichel, antimoniu). S-a arătat la patogenică că majoritatea compușilor metalelor și metaloizilor sînt toxice celulare, acestea combinîndu-se cu grupările SH libere ale enzimelor, pe care le inactivează. Dimercaptopropanolul, prin grupările SH libere pe care le conține în molecula sa, reprezintă un compus eficient care poate împiedica inactivarea enzimelor de către toxic pe calea arătată (dimercaptopropanolul fixează metalele). Compusul ciclic care rezultă din această combinație chimică este solubil în umorile organismului și, în același timp, mult mai stabil decît compușii monotiolici pe care îi formează metalele cu grupările SH libere din molecula enzimelor. În felul acesta metalele pot fi inactivate și eliminate din organism.

În practică se folosesc soluții uleioase 10% pentru administrări intramusculare. Doza este de 3—4 mg/kilocorp, care se repetă la fiecare 6 ore timp de 2 zile și, la nevoie, la fiecare 12 ore timp de alte 8 zile. Maximum de beneficiu terapeutic obținem atunci când reușim să administrăm antidotul în primele 4 ore de la ingestia toxicului. Atragem atenția că nerespectarea dozelor este urmată de reacții adverse, proporționale ca intensitate cu creșterea dozelor. Dimercaptopropanolul este indicat în special în intoxicațiile cu arsenic și compușii lui, mercur și compușii lui și alte metale.

Calciu-disodiu-edetatul (Edetamin, EDTA, Chelaton, Mosatil) este complexul monocalcic al acidului etilendiamintetraacetic. Ca și dimercaptopropanolul, acest antidot formează complecși cu plumbul, fierul, cuprul și alte metale, care nu mai sînt descompuși în organism și care se elimină nemodificați prin urină. Astfel, în prezența plumbului, fierului etc., atomii de calciu din antidot sînt rapid înlocuiți cu atomii de metal din toxic, care este în felul acesta solubilizat, detoxifiat și excretat prin urină. Acest antidot este indicat, în primul rînd, în intoxicațiile cu plumb și compușii acestuia și, în al doilea rînd, în intoxicațiile cu nichel, crom, fier, cupru, mangan, cadmiu și compușii acestora.

Edetaminul se găsește sub formă de soluție injectabilă 10% în fiole de 10 ml (1 g de substanță activă/fiolă). Se administrează în perfuzie i.v. în doză de 30—50 mg/kilocorp în curs de 4—5 zile, alternînd cu perioade de pauză de 3—4 zile. Doza totală în 24 de ore este de 2—3 fiole, fiecare fiolă fiind introdusă într-un flacon de glucoză soluție izotonică 5% și perfuzată într-un ritm de 30—40 de picături/min.

Tetracematul dicobaltic (EDTA-dicobaltic, Kelocyanor) este antidotul acidului cianhidric și al derivaților aces-

tuia. Se găsește în fiole de 20 ml conținînd 300 mg substanță activă. În cazurile grave de intoxicații acute cu acid cianhidric și derivați, preparatul se administrează i.v., rapid, o fiolă de 20 ml și, pe același ac, 50 ml ser glucozat 10—20%, una fiolă vitamina B₁ de 100 mg, una fiolă vitamina B₂ de 10 mg, două fiole de vitamină C de cîte 500 mg și o fiolă de vitamina PP de 2 ml soluție 5% (100 mg). În cazul în care tensiunea arterială scăzută nu se redresează rapid, se injectează după 5 minute de la prima injecție, încă o fiolă de Kelocyanor, urmată de 50—100 ml ser fiziologic. Cînd tensiunea arterială rămîne prăbușită, se recurge la o a treia fiolă.

Mai sînt și alți agenți chelanți, ca de exemplu dietilen-tiamin-pentaacetatul (DTPA), natriu-dietilen-ditiocarbamatul (Ditiocarb), dimetilcisteina, (Penicillamina) și desferioxamina.

2. *Activatorii colinesterazelor și atropina*. În intoxicația cu compuși organofosforici (Sistox, Metilparathion, Etilparathion, Diazinon, Malathion, Dimetoat,) administrarea în cel mai scurt timp a antidoturilor specifice — respectiv de activatori ai colinesterazelor și de atropină — are o importanță capitală, deoarece acțiunea acestor toxice este foarte rapidă, măsurile generale terapeutice dovedindu-se ineficace cînd sînt aplicate singure, fără antidot. Regula generală este următoarea: administrarea imediată de antidot în doze și ritm în raport cu gravitatea cazului, după care urmează, în mod obligatoriu, terapia generală și intensivă adecvată.

Activatorii colinesterazei desfac resturile de acid fosforic prinse de centrul activ al moleculei de enzimă, pe care o eliberează sub formă activă. Reamintim că acțiunea principală a compușilor organofosforici este toemai inactivarea colinesterazei de la nivelul sinapselor, inactivare care are drept

rezultat acumularea în exces de acetilcolină și apariția de tulburări grave în mecanismele de neurotransmisie colinergică. Aceste tulburări sînt rezultatul celor două tipuri de efecte ale acetilcolinei, și anume: muscarinice și nicotinice.

Efectele muscarinice (contractia mușchilor netezi din diferite organe, bradicardia, hiposecreția glandulară, hipotensiunea arterială) se datoresc stimulării în exces a organelor efectoare, enervate de fibrele nervoase postganglionare parasimpatice (mușchi netezi, mușchiul inimii, celulele glandelor). Aceste efecte pot fi înlăturate de către atropină — substanța parasimpatolitice cea mai reprezentativă cu acțiunea antimuscarinică. Atropina apare deci, pentru substanțele organofosforice, ca un antidot fiziologic (farmacodinamic).

Efectele nicotinice ale acetilcolinei (hipertensiunea arterială, tahicardia, polipneea, fibrilațiile și contracțiile musculaturii striate etc.) se datoresc acțiunii acesteia în exces la nivelul sinapselor din sistemul nervos central, din ganglionii vegetativi simpatici și parasimpatici și al plăcilor motorii. În plus, acetilcolina în exces stimulează eliberarea de adrenalină și noradrenalină din medulosuprarenală, care contribuie de asemenea la apariția efectelor simpaticomimetice. Aceste efecte pot fi înlăturate de diferite substanțe care acționează asupra sistemului nervos central (colinoliticele centrale), asupra ganglionilor vegetativi (ganglioplegice) și asupra plăcii motorii de la nivelul mușchilor striati (curarizante). În practica toxicologică, aceste substanțe nu sînt folosite în intoxicațiile cu compuși organofosforici, de unde importanța deosebită a activatorilor colinesterazei. Colinesteraza reactivată hidrolizează acetilcolina care se află în exces și, odată cu acest proces, sînt anulate și tulburările provocate de efectele muscarinice și ni-

cotinice. Dintre activatorii colinesterazelor amintim pe cei mai importanți: *obidoximi chloridum*, pralidoxim, piridinaldoxidimetiodura.

Obidoximi chloridum (Toxogonin, Pirangyt) se găsește în fiole de 1 ml, conținînd 0,250 g substanță activă. Dozele sînt în funcție de cantitatea de toxic ingerată și de gravitatea tulburărilor pe care acesta le provoacă. Preparatul se administrează i.v. începînd cu o fiolă, iar dacă tulburările se mențin, doza se repetă fie imediat, fie după 1—2 ore, fără să se depășească însă doza de 5—6 fiole/24 de ore. Se recomandă ca administrarea acestui activator al colinesterazelor să fie precedată cu 5 minute de administrarea de atropină, în doze adecvate.

Pralidoxim (Contrathion) se găsește sub formă de pulbere în flacoane de 0,200 g, care se dizolvă extemporaneu și care se injectează, în funcție de caz, fie i.v., fie i.m., în doze de 3—4 flacoane/24 de ore.

Piridin-aldoxim-metiodura (PAM) este una dintre primele substanțe reactivatoare ale colinesterazei, folosită astăzi mai puțin în practica clinică. În formele de gravitate mijlocie, dozele sînt cuprinse între 0,5 și 1 g substanță/24 de ore. Se administrează intravenos, sub formă de soluție apoasă 1%. Dozele se repetă în zilele următoare, în raport cu evoluția.

Atropina, în doze care depășesc cu mult doza maximă, antagonizează efectele farmacodinamice ale acetilcolinei, acționînd pe membrana postsinaptică. Ea se fixează pe receptorii colinergici de la nivelul terminațiilor postganglionare parasimpatice, pe care-i blochează, împiedicînd formarea complexului dintre acești receptori și acetilcolină. Prin acest mecanism, atropina împiedică apariția efectelor parasimpaticomimetice (muscarinice), precum și ale tuturor substanțelor cu acțiune de tip acetilcolinic.

În intoxicațiile acute cu compuși organofosforici, administrăm imediat atropină intravenos sau intramuscular, inițial în doză de 1—4 mg (1—4 fiole) și apoi din 15 în 15 minute câte 1—5 mg (1—5 fiole), în funcție de intensitatea tulburărilor clinice și de apariția fenomenelor atropinice (uscăciunea gurii, midriază, alura ventriculară). Atropinizarea se continuă mai multe ore, dozajul ajustându-se în raport cu reapariția fenomenelor de intoxicație și, îndeosebi, cu hipersalivația, hipersudorația și mioza. Toleranța la atropină este foarte mare în intoxicația acută cu parathion, așa încît pericolul supradozării trebuie neglijat. Am avut cazuri în care am administrat pînă la 70 de fiole de atropină/24 de ore. Dacă atropina nu este administrată în doze suficiente, bolnavul se găsește în permanență expus edemului pulmonar acut și insuficienței respiratorii acute. Sînt citate cazuri în literatură în care dozele au ajuns la peste 100 de fiole/24—48 de ore.

3. *Alte antidoturi.* Există un număr restrîns de substanțe care se folosesc ca antidoturi — unele specifice, altele nespecifice. Dintre antidoturile specifice menționăm: sulfatul de protamină, vitamina K₁, nalorfina și alcoolul etilic.

Sulfatul de protamină (Protaminsulfat) este antidotul intoxicației cu heparină sau, mai bine zis, al supradozajului acesteia. Substanța acționează ca antagonistă a heparinei, neutralizîndu-i sarcinile electro-negative. Se găsește în fiole de 5 ml soluție 1% pentru administrările intravenoase și intramusculare și în fiole de 5 ml soluție 5% pentru administrarea intramusculară. Dozele de sulfat de protamină sînt echivalente cu cele de heparină miligram la miligram. Administrarea se face de preferință în perfuzie intravenoasă, incluzînd antidotul în ser fiziologic sau ser glucozat izotonic 5%.

Vitamina K₁ (fitomenadiona) este antidotul specific al derivaților de cumarină și indandionă. Se găsește în fiole de cîte 1 ml conținînd 10 mg substanță activă. Se administrează intravenos lent în doze de 50—100 mg (5—10 fiole)/24 de ore.

Nalorfina (Nalorphin, Lethidrone) este din punctul de vedere al structurii chimice un analog al morfinei. Asociată cu morfina, nalorfina antagonizează efectele biologice ale acesteia comportîndu-se ca un antidot. De asemenea, antagonizează și acțiunea altor analgetice, opiacee și similare, dar este puțin activă în intoxicația acută cu petidină (Mialgin). Nalorfina este prezentată în fiole de 1 ml conținînd 5 mg bromhidrat de alilnorfina. Se administrează obișnuit intravenos în doze de 5—10 mg, la intervale de 10—15 minute, eventual la 2—3 ore, pînă la doza totală de 40 mg. Este indicată în tratamentul intoxicației acute cu morfina sau cu alte opiacee similare.

Alcoolul etilic este considerat ca un antidot al alcoolului metilic. Mecanismul presupus este acela potrivit căruia alcoolul etilic blochează metabolismul alcoolului metilic, permițînd eliminarea acestuia ca atare din organism. Se administrează pe cale orală (după ce stomacul a fost golit prin spălătură gastrică) în doze de 0,75 ml din soluția 50%/kilocorp. Dacă calea orală nu este posibilă, se introduce pe sondă gastrică.

Substanțele antiacide și antibazice neutralizează acizii și bazele care se găsesc în tubul digestiv după ce au fost ingerate.

Pentru neutralizarea acizilor, antidotul cel mai indicat este oxidul de magneziu (*magnesia usta*), care formează împreună cu aceștia combinații netoxice. Se administrează sub formă de suspensie apoasă (40 g *magnesia usta*/1 000 ml apă) *per os*, imediat după ingestia accidentală sau volun-

tară de acizi. În plus, acest antidot mai precipită anhidrida arsenioasă, arseniții și arseniații sub formă de săruri de magneziu insolubile. Oxidul de magneziu are și avantajul de a nu irita mucoasa gastrică și de a fi purgativ. Pentru neutralizarea bazelor se folosesc soluții de acid citric, acid acetic și acid tartric în concentrații mici. În lipsa acestora pot fi folosite sucurile de fructe și îndeosebi citro-nadele preparate din lămâie. Noi folosim soluție de acid acetic 5% din care administrăm *per os* 200—300 ml, numai dacă intervalul care a trecut de la ingestia cu baze tari este scurt. Atragem atenția că măsura terapeutică cea mai eficace în ingestie de baze tari este administrarea de cantități mari de apă (fracționate) și provocarea de vărsături. De asemenea, atragem atenția că bicarbonatul de sodiu și carbonatul de calciu nu trebuie folosite ca antidoturi în ingestia de acizi tari, deoarece cantitățile mari de bioxid de carbon care se degajă din reacția chimică pot determina perforații ale peretelui stomacului lezat.

Sărurile solubile de calciu se folosesc ca antidot în intoxicația cu acid oxalic, cu care reacționează formînd oxalatul de calciu insolubil și netoxic. Acesta se administrează intravenos sub formă de gluconat sau clorură de calciu în doze de 10—20 ml din soluția 10%, pentru combaterea hipocalcemiei provocate de acidul oxalic care fixează calciul ionic din sînge și țesuturi. Pentru neutralizarea acidului oxalic ingerat se administrează imediat *per os* săruri de calciu sau suspensie de *magnesia usta*. Administrarea intravenoasă de săruri solubile și ionizabile de calciu este indicată și în intoxicațiile acute cu acid fluorhidric și derivați, în scopul corectării hipocalcemiei induse de fluor (ionii de fluor au proprietatea de a capta ionii de calciu din celule, țesuturi și umori, pe care-i fixează sub formă de fluo-

rură de calciu insolubilă) și îndepărtarea fenomenelor de hiperexcitabilitate neuro-musculară.

Nitriții și tiosulfatul de sodiu sînt antidoturi nespecifice folosite în intoxicația cu acid cianhidric. Injectați intravenos sau inhalați, nitriții produc methemoglobină, substanță cu mare afinitate chimică pentru gruparea „cian“. Mai departe, methemoglobina formată acționează competitiv cu citocromoxidaza pentru gruparea „cian“, pe care o fixează sub formă de cianhemoglobină, protejînd astfel celulele de acțiunea toxică a grupării „cian“. Cianhemoglobina este progresiv transformată, prin mecanisme biologice normale de detoxifiere, în hemoglobină normală și tiocianat — un compus netoxic. Acest proces poate fi grăbit prin administrare de tiosulfat de sodiu pe cale intravenoasă. Tiosulfatul de sodiu transformă acidul cianhidric și cianura în sulfocianuri, compuși care sînt de 200 de ori mai puțin toxici. Tiosulfatul de sodiu se găsește sub formă de fiole de 10 ml soluție 10% și soluție 20%. Se administrează intravenos lent, din 30 în 30 de minute, pînă la 100 ml (10 fiole) din soluția 20%. Tiosulfatul de sodiu se mai folosește ca antidot pentru bromatii de sodiu și potasiu, pe care îi activează prin transformarea lor în compuși netoxici, administrîndu-se în injecții sau în perfuzii intravenoase în doze de 1 pînă la 5 g în raport de gravitatea cazului.

Sulfatii de sodiu și magneziu sînt folosiți în intoxicația cu săruri solubile de bariu ingerate, formînd sulfatul de bariu insolubil și complet netoxic. Sulfatul de sodiu se administrează atît *per os* sau pe sondă gastrică pentru neutralizarea toxicului din stomac, cît și intravenos cîte 10 ml din soluția 10%, la intervale de 15 minute, pînă la dispariția simptomelor de intoxicație.

Clorura de sodiu este folosită ca antidot în intoxicația cu bromuri. Bromurile îndepărtează clorurile din plasmă și celule, luându-le locul. Clorura de sodiu administrată intravenos îndepărtează, la rîndul ei, bromurile, crescîndu-le în același timp ritmul de eliminare prin urină. Practic, în intoxicația cu bromuri administrăm clorură de sodiu *per os*, după golirea stomacului, în doze de 1 g dizolvat în apă la fiecare oră. La bolnavii la care calea orală este impracticabilă se instituie o perfuzie de ser fiziologic de cîte 1 l la fiecare 4 ore, pînă la doza totală de 4 l/24 de ore.

Soluția de săpun reprezintă un antidot eficace al detergenților cationici ingerați. Săpunul se combină cu acestea, inactivîndu-i. Se administrează *per os* sub formă de soluție diluată, după care se provoacă vărsături.

Odată absorbiți în celule, țesuturi și umori, detergenții cationici nu mai pot fi neutralizați (detoxificați).

Albastrul de metilen este antidotul substanțelor methemoglobinizante (vezi „Tratamentul tulburărilor hematologice”).

Oxigenul se folosește ca antidot în intoxicația cu oxid de carbon. Administrat sub presiune, el produce pe de o parte creșterea cantității de oxigen dizolvat fizic în plasmă, iar pe de altă parte grăbește desfacerea carboxihemoglobinei.

Antidotul universal, mult apreciat de autorii anglo-saxoni, se compune din

două părți cărbune activat, o parte acid tanic și o parte oxid de magneziu. Acest antidot precipită metalele grele, alcaloizii, heterozizii, alcalii, acizii și sărurile de arsenic. Cînd antidotul universal este folosit pentru precipitarea compușilor de arsenic, administrarea lui (15 g în jumătate de pahar cu apă caldă) trebuie să fie urmată de evacuarea conținutului gastric prin provocarea vărsăturilor sau prin spălătură gastrică. Noi nu mai folosim în mod curent antidotul universal, ci numai suspensia de cărbune activat.

În încheiere amintim despre efectele de antidot ale *albușului de ou* și ale *laptelui*. Albușul de ou (de la cel puțin 10 ouă) este eficace îndeosebi în intoxicația cu săruri de metale grele și unii alcaloizi, cu care formează compuși insolubili neabsorbabili. Se recomandă ca doza de albuș de ou să fie evacuată prin vărsături, întrucît precipitatul care se formează, rămas în tubul digestiv, poate fi dizolvat și absorbit în sînge. Laptele are proprietăți antidotice asemănătoare cu cele ale albușului de ou, dar prin grăsimile pe care le conține el nu poate fi folosit în ingestia de toxice liposolubile (unii compuși organoclorati, fosfor etc.).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

Dimitriu, C. Gh., Schächter, A., Mogoș, Gh. — Intoxicații acute. Fiziopatologie — Clinică — Tratament, Editura medicală, București, 1970.

Ry #

Poliarthritis reumatica

- artie mici este simetrice de reumatic.
Ario unit.

CEI. pericard. nepotice, afect pleurala
anticorpi anti nucleari, complement

la cardiopatii congest - cianoză
refluxi fortiori.

Eudocardia lentă - leucocitose pozitivă
leucocite septice
echinocoe - fete
pleuropericardice.

Micrococcii în artie se vede și în sechele
pericardice. Nu raspunde la tratament
cu salicilat.

Tuberculi în artie.

- hep ac.
- leucocoe.
- anticorpi gutocari
- artie septice după tranziție local
- anemie falcipos
- boala seculi

Stenoza mitrală

Etiologie

1. RAA
2. Endocardită bacteriană
3. PCE
4. Spondilită anchilozantă
5. Mixomul și tumorile pediculate ale atrului stg → SM funcționează
6. Calcificarea marmă a inelului mitral la bătrâni
7. SM congenitală izolată e rară
8. Fără etiologie în 20-30% cazuri prezumându-se un mecanism cardiac primitiv sau alte infecții

ANATOMIE PATOLOGICĂ

- atriu stg. dilatat și hipertrofiat
 - ventric stg. dilatat și hipertrofiat sau e micșorat
 - org. mitral - slăbit și prin fibroză sau calcificare
 - valve mitrale rigide funcționând la comut
 - cordaje tendinoase scurte și rupte. Alcoolul ce
- valvele mitrale un fel de țesut sunt.

SIMPTOMATOLOGIE

MANIFESTĂRI FUNCȚIONALE

- ① Dispneea - dependentă de gr. micșonării org. mitral
I dispneea de efort foarte ușoară
II dispneea de efort mediu
III dispneea de efort ușor
IV dispneea de efort sever
V dispneea de efort foarte sever

Se accentuează în infecții, sarcină, ciclul menstrual, menopauză, fibroză a atrului stg. la alcoolici, și pot declanșa E.P.A. în nopți. Tăcea caracteristică este tipul efortului. E.P.A. este moderată sau foarte redusă la intensificarea dispneei și tuse nocturnă. Alături de aceasta există un ventric stg. dilatat.

② Hemoptiziile - sunt el. pot apărea în orice fază de evoluție și poate constitui un semn inițial. Poate să apară ca aspecte variate. ③ Hemoptiziile - sunt el. sau moderate în cazul unei infecții respiratorii. ④ Hemoptiziile - în cazul unei infecții bronșice sau pulmonare. ⑤ Hemoptiziile - în cazul unei infecții pulmonare acute. În multe cazuri hemoptiziile sunt legate de perturbările hemodinamice generate de SM. traducând o plămână deosebită în hipertensiunea din mica circulație. Se observă o erogație anastomoză de către venele bronșice tributare circulației pulmonare, și venele pulmonare în întreaga circulație pulmonară. Dacă un s-a produs o insuficiență ventriculară din pricina

de venele pulmonare crește mult. determinând dilatarea exagerată a acestor artere la nivelul mucoasei bronșice - adesea vase bronșice se pot rupe. → hemoptii

(5) - Durere toracică. cu caracter irregulă și diversă.

(1. perfuziei miocardice prin tip angor de efort. prod. de f. funcționale. nu are / sau de asocierea unei coronaropatii. alterațiune focal

tebala descresc de (Vaguet) și se debite dilată atriul stg

Durere a poarte (1. perfuziei miocardice prin tip angor de efort. sau percutia bazei defect

(1. perfuziei miocardice prin tip angor de efort. sau percutia bazei defect

(6) Disfagie. când este se dat compresiei esofagului de către atriul stg mort. Tare

(7) Disfonie. prin compresia lăcrimărilor de atriul stg și artere pulmonare când sunt mărite mult -

SIMNE CLINICE -

Insuficiență: fața roșie: culoare rozee - vultu a buze la simptome și urale.

Pulsne (1) Soc apexicau mare. sau deplasat în afara la vîrf. și uneri (2) Trecut diastolic ce extindere unitar

(3) Vibrata. mitală la vîrf. (1. incluziune) valvule mitală (1. incluziune) și vibrata. de incluziune. a regimului pulmonare în formă pulmonar dat. hipertensiunii din via circulație.

(4) pulsatiile sistolice în sf. II - III în stg pînă la ucl în caz de dilatarea a arterei pulmonare.

(5) Semnul Harber. - pulsatiile ventriculului de în caz de mărirea de volum a lui sub apendicele xifoid.

Peruție - aria mitală caudală pe atriul și vîrf sau mărirea de semne transverale de f. de. și stenoză, și simptome

Ascută. în. sau ritm mital. și bătăi mitală uclă și scutarea cordului. și scutarea mitală

(1) 2g I intant la vîrf. prin rugozitatea dat. hipertensiunii din via circulație, și uneri de dublet.

(2) 2g II intant în formă pulmonare mitală - 2g I intant, și de tonalitate înaltă. după debutul 2g II scade la vîrf și uneri prin în rep. formă mitală și uneri de tonalitate

(3) Clacamentul de deschidere al diastolic. mai intens la începutul diastolei și sf. acestuia

(4) murmurul diastolic. 2g apăs. constituit din flux mitală - percutat la vîrf în decubit lat și putat mitală în axilă.

un onflu diastolic aspirativ, deose - suflul Graham.
 steell. traducind o iusuf. siguridiana. pulmonara functi
 produs de dilatarea celulei pulmonare.

- rate apex si apendicele xifoid. sufl
 distolic de stenturtoz mijlocu. sau une in iusuf
 traducind o iusuf. trunof diastolic functi. det.
 de dilatarea ventriculului distic (P + pulsi distic jugulari, hepatic si
 distic stater pulsiuri).

Scad de coexistenta a unui FA. - suflul presist
 lic distic. iar in SM sticuri ventura diastolic obse
 dimina ca stenturtoz, in caz de hipertensiune pul
 mona. iusuf. - suflul distic in focul pulmonare
 care se lascent. Zp II in ac foc. si iusuf distic la
 palpm sticuri. dilatarea cetera pulmonare. In caz
 de decumponere. ap sticuri de iusuf ventricul. det.
 turgescenle jugulari, hepatomegalie de sticuri, revanate
 pleurale, asita.

LABORATOR

TONOCARDIOGRAMA: ventura diastolic. la 0,10-0,13 de
 de debutul Zp II si precedat de clacmentul de deschidre
 a valvei. (in iusuf de 0,06 - 0,08 rate Zp II si clac
 ment cresc. unei SM sticuri)

RADIOGRAFIA.

- poz frontala. - alungirea arc. mijlocu stg. unei
 rectiliniei sau convex. (dilat. arc pulmonare) Arc inf stg fias
 non sau rectoal unei pr. murginea discepta a cordului
 partea sup. - aparare dublu contur" sunt de. aticuri de sticuri.
 - poz OAD - aticuri stg unit. bombeati in
 spatul pectocardiac. Aticuri stg unit deplaseati. erozagi apa
 ofrat cu bari.

- poz lat. di. - reducerea. spatulu pect
 stentur. poate indica murea de ml. a ventric di.
 - tubman in circulatia pulmonara si refecti
 si un arupa plamului. murea micula hihare, v. transp are
 - ter pulmonare sau voalarea clupurle pulmonare mijlocu, aspect
 pulmonar reticulat. cu mure opacitati. murea d. aspect. pseud
 murea. (det de hemoragie pulmonara consecutiv hipertensi
 prebent in. smonale. Costo diastolice a unor iusuf
 liuare. murgine (liniile lui Kerley) det de dilatarea
 linifalculu. in septule interlobulare, revanate
 pleural (prin iusuf caldrac. di. sau iusufi vati pulmonare.

- EKG. - ciud ritul e simm. P unitat
 = devierea ax. tate stg: amplitudine si durate creente. in
 aspect bifid. in D₁-D₂ si dispari in V₁(+-) FA e frecvent.
 axul QRS tunde sa se verticalize sau e derivat la di. in
 notati e orara. cipa tina aspect caracteristic S₁R₃. Uneori
 sunt de hipertrofe ventricul di. cu unde R. tuate in V₁ V₂

și seune. de. bloc de naumă di. incomplet.

EXPL. HEMODINAMICE. prin cateteru cardiac dr. Pres capilară pulmonară e cu altitudinea cu cât SM e mai stins. Pres arterială pulmonară e variabilă. Decalat de 20 mmHg între pres art pulmonară și pres capilară pulmonară indică un obstacol între arteră și venele pulmonare (vasoconstricție arterială). Diferența între rezistența arterială pulmonară și rezistența pulmonară totală indică angustarea bazei arteriale și pres de înflorire a ventriculului stâng și insuficiență mitrală.

CINEANGIOGRAFIA permite vizualizarea camerelor stg. ale inimii, situația orif. mitral, mobilitatea valvei mitrale și a ceteror pulmonare și naumă reele principale.

TORNE CLINICE

- după g. stenozei.

- asocierea cu alte valvulopatii și insuficiență cardiacă.

↳ insuficiență mitrală → boala mitrală
↳ insuficiență aortică și naumă organică

EVOLUȚIE ȘI COMPLICATII

Ev stins legată de g. stenozei și complicații.

Torne noștre sau moderate. necomplicate sunt complicate în cu o suprimare lungă. În celelalte cazuri evoluția este procedurii neurotic. Ca și complicațiile trebuie prognoșate cu.

1. EPA. apare la 2/3 din cazuri în SM stins. fiind favorizat de efort, ciclul menstrual, sarcină, infecții pulmonare.

2. FA. apare în 10%. și favorizat de instabilitate a insuficienței cardiace și producerea emboliilor. dispoziție spre stenoze

3. EXTRASISTOLE, TACHICARDIE SUPRAVENTRICULARĂ PAROXISTICĂ, FLUTTER ATRIAL.

4. TROMBOZA ATRIALĂ. se pot forma trombi în atria stângă în orice stadiu al bolii dar e mai puțin frecventă în FA. Starea actuală e pricinuitoră cauzând a trombozei intracardiale această din urmă. determinând accidente tromboembolice.